

Onkologie

2023

3

www.solen.cz | www.onkologiecs.cz | ISSN 1802-4475 | Ročník 17 | 2023

HLAVNÍ TÉMA – POKROKY V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU U MLADÝCH NEMOCNÝCH

Adjuvantní hormonální terapie mladých žen s časným karcinomem prsu v roce 2023

Systémová léčba karcinomu prsu u mladých pacientek se zárodečnou mutací v genech BRCA1 a BRCA2

Specifika léčby HER2 pozitivního karcinomu prsu u mladých pacientek

Strategie léčby TNBC u mladých pacientek s karcinomem prsu – léčíme je jinak?

Sacituzumab govitekan v léčbě metastatického triple negativního karcinomu prsu

Zachování fertility u mladých pacientek s karcinomem prsu včetně nosiček mutací v genech BRCA1, BRCA2

Karcinom prsu a gravidita

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Malobuněčný karcinom plic, současná léčba a perspektivy

Snášitelnost antidepresiv a mechanismy jejich nežádoucích účinků s ohledem na jejich použití u onkologicky nemocných

Rechallenge anti-EGFR preparáty

Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy a jejich současné postavení v léčbě chronické lymfocytární leukemie

Miniinvazivní léčba a aktivní sledování renálního karcinomu



Jedna tobolka Dvojitý účinek 5 dní prevence¹⁻⁵

Akynzeo[®]

300 mg/0,5 mg
netupitant/palonosetron

PREVENTION MADE SIMPLE

Zásah dvou CINV mechanismů jedinou dávkou

CINV – chemoterapií
vyvolaná nauzea a zvracení

Literatura: 1. Aapro M et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1328-33. 2. Hesketh PJ et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-46. 3. Gralla RJ et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1333-39. 4. Rojas C et al. Eur J Pharmacol. 2014 Jan 5;722:26-37. 5. Aktuální souhrn údajů o přípravku.

AKYNZEO: S: Netupitantum 300 mg a palonosetroni hydrochloridum ekvivalentní 0,5 mg palonosetronum v 1 tvrdé tobolce. I: Přípravek Akynzeo je indikován u dospělých k prevenci akutní a opožděné nauzey a zvracení spojenými s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na cisplatině a k prevenci akutní a opožděné nauzey a zvracení spojenými se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. KI: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. ZU: Sledovat pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce, sledovat výskyt příznaků podobných serotoninovému syndromu. Je třeba dbát opatrnosti při souběžném používání léčivých přípravků prodlužujících QT interval nebo u pacientů, kteří mají prodloužený QT interval. Obsahuje sorbitol a sacharózu, může obsahovat stopy sójového lecitinu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba dbát opatrnosti. Akynzeo má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. NU: Časté: bolest hlavy, zácpa, únava. IT: Souběžné užití přípravku a induktoru CYP3A4 může vést ke snížení účinnosti. Akynzeo může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, metabolizovaných CYP3A4. Při souběžném podávání je třeba snížit dávku dexamethasonu, expozice docetaxelu a etoposidu je zvýšena. Je třeba zohlednit potenciální účinky zvýšených plazmatických koncentrací léčiv metabolizovaných CYP3A4. Podání se silnými inhibitory CYP3A4 (ketokonazol) s opatrností, se silnými induktory CYP3A4 (rifampicin) je třeba se vyhnout. Po souběžném podání dalších serotonergních léčivých přípravků (např. SSRI, SNRI) byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Podání se substrátem UGT2B7 (zidovudin, kys. valproová, morfin) a substráty P-gp (dabigatran, kolchicin, digoxin) s opatrností. TL: Ženy nesmí být těhotné ani nesmí otěhotnět během léčby přípravkem. U všech žen před menopauzou je nutné před léčbou provést těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby a po dobu 1 měsíce po poslední dávce přerušeno. D: Jedna tobolka přibližně jednu hodinu před zahájením každého cyklu chemoterapie. Tobolku spolknout celou, s jídlem nebo bez jídla. Doporučenou p.o. dávku dexamethasonu při souběžném podávání je třeba snížit přibližně o 50 %. Podávání pacientům v konečném stadiu renálního onemocnění vyžadujícím hemodialýzu se nedoporučuje. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater a ledvin, stejně jako u starších pacientů, není nutná žádná úprava dávkování. DRR: Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Irsko. Reg.č.: EU/1/15/1001/001. Uchovávání: Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Datum poslední revize textu SPC: 9. 11. 2022. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Všechno, co jste kdy chtěli vědět o karcinomu prsu u mladých žen, ale báli jste se zeptat

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

nádor prsu je nádorem žen středního a staršího věku, ale přesto se v 6 % vyskytuje i u mladých žen. Jedná se o specifickou skupinu pacientek nejen proto, že tyto ženy mají horší prognózu, ale i z dalších specifických důvodů.

U mladších pacientek je popisována horší prognóza, která souvisí nejen s vyšším stadiem onemocnění v době diagnózy, ale nádory mají i vyšší grade a předpokládá se, že existují i jiné faktory – nejspíše molekulární, které se na horší prognózu podílí. U nádorů v mladším věku je vyšší procento spojeno s výskytem germinálních mutací, srovnáme-li tyto ženy se ženami vyššího věku. Proto je u mladších žen nutno myslet i na možnost dědičného původu onemocnění a je důležité jim nabízet genetické testování, které v současné době může nejen ovlivnit lokoregionální léčbu nemoci ve smyslu provedení preventivních operací, ale může dnes i rozšířit léčebné možnosti systémové léčby, jak se dočteme v jednom z článků.

Některé z pacientek doposud ještě nerodily a rády by se staly matkami. Dnes by mělo být již samozřejmostí tuto problematiku s pacientkami diskutovat a nabízet jim možnost zachování fer-

tility. Možností je návštěva IVF centra nebo, jsme-li limitováni časem, lze to řešit i podáním goserelinu. Je potřeba s nimi diskutovat nejen ochranu ovarií, ale i plánování gravidity obzvláště u pacientek, které čeká adjuvantní hormonální léčba. Často se dotazují, zda případná gravidita negativně neovlivní prognózu jejich onemocnění. To, že gravidita po odléčeném karcinomu prsu negativně neovlivňuje přežití, víme z retrospektivních analýz. Dnes máme již nově k dispozici první data z prospektivní studie Positive, kdy se ukazuje, že přerušení hormonální léčby na maximálně 2 roky při mediánu sledování 41 měsíců negativně neovlivňuje dobu do progresu onemocnění. Přehled o možnostech zachování fertility; nádoru prsu a graviditě také najdete v tomto čísle.

Ne všechna témata týkající se mladých pacientek s karcinomem prsu naleznete na těchto stránkách. Zde jsou k dispozici informace týkající se především systémové onkologické léčby, která se zásadně podílí na zlepšení celkového přežití pacientek s karcinomem prsu. Popsána je i systémová léčba triple negativního karcinomu prsu, který se u mladších žen vyskytuje častěji, stejně tak i léčebná strategie ve světle nových léčebných možností u tohoto

podtypu nádoru. Dále v tomto čísle naleznete také léčebné možnosti a varianty u HER2 pozitivního karcinomu – v poslední době diskutovanou eskalací a deeskalací terapie. Také článek věnující se lumenálnímu karcinomu prsu se zaměřuje na možná léčebná specifika právě u žen v mladším věku. Jak je to s genomickými testy u mladších pacientek s karcinomem prsu – víme o tomto tématu dost? Data jsou z testu Mammaprint, kde zkoumali skupinu žen do 50 let věku. Další data jsou k dispozici u testu Oncotype DX; u tohoto testu máme i limitovaná data pro nádory spojené s mutací v genu BRCA1/2.

Komplexní péče o mladé ženy s karcinomem prsu zvýší nejen šanci na vyléčení, ale může jim zlepšit i kvalitu života! Pusťme se tedy do čtení, abychom si připomněli nejen známá fakta, ale abychom také získali nové informace. Měli bychom využít každou příležitost k získání nových informací, které můžeme použít v každodenní praxi a tím pozitivně ovlivnit osudy našich pacientek!

MUDr. Markéta Palácová
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav

TIRÁŽ

Onkologie

Ročník 17, 2023, číslo 3

Redakční rada:

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., MUDr. Viera Bajčiová, CSc., doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., MUDr. Karel Cwírtka, Ph.D., MUDr. Miroslav Důra, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., MUDr. Josef Chovanec, Ph.D., MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., MUDr. Ivana Krajsová, MUDr. Marián Liberko, MUDr. Zdeněk Linke, prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D., doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MUDr. Vladimíra Stáhalová, doc. MUDr. Martin Svatoň, Ph.D., MUDr. Hana Šíffnerová, Ph.D., MUDr. Hana Študentová, Ph.D., doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
IČ 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 330 439, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Eva Kultanová
kultanova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN

Obchodní oddělení:

Mgr. Renata Babincová, babincova@solen.cz
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel.: 603 198 112

Předplatné v ČR:

Cena předplatného za 5 čísel včetně supplementu na rok 2023 je 1 100 Kč (včetně poštovného).
Cena elektronického předplatného na rok 2023 je 660 Kč.
Časopis můžete objednat: na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz, telefonem: 585 204 335

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem 17305

ISSN 1802-4475 (print)

ISSN 1803-5345 (on-line)

Citační zkratka: Onkologie.

Časopis je indexován v: EMBASE, Scopus

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje

a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.



CZECH HEAD AND NECK CANCER
COOPERATIVE GROUP

Obsah

SLOVO ÚVODEM

- 135** Markéta Palácová
Všechno, co jste kdy chtěli vědět o karcinomu prsu u mladých žen, ale báli jste se zeptat

HLAVNÍ TÉMA – POKROKY V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU U MLADÝCH NEMOCNÝCH

- 140** Vlastimila Čmejlová
Adjuvantní hormonální terapie mladých žen s časným karcinomem prsu v roce 2023

- 145** Markéta Palácová
Systémová léčba karcinomu prsu u mladých patientek se zárodečnou mutací v genech BRCA1 a BRCA2

- 150** Miloš Holánek
Specifika léčby HER2 pozitivního karcinomu prsu u mladých patientek

- 157** Zuzana Bielčíková
Strategie léčby TNBC u mladých patientek s karcinomem prsu – léčíme je jinak?

- 160** Markéta Palácová
Sacituzumab govitekan v léčbě metastatického triple negativního karcinomu prsu

- 164** Martina Zimovjanová
Zachování fertility u mladých patientek s karcinomem prsu včetně nosiček mutací v genech BRCA1, BRCA2

- 169** Marta Krásenská
Karcinom prsu a gravidita

SÍLA VOLBY od společnosti Sandoz



Výdej na
recept



Uchování až
5 dní při teplotě
do 35 °C²

ZIEXTENZO[®]
pegfilgrastim

Sandoz vám nabízí možnost
volby mezi krátkodobě
a dlouhodobě působícím
G-CSF pro vaše pacienty

ZARZIO[®]
filgrastim



Uchování až
8 dní při teplotě
do 25 °C¹

Název přípravku: Zixtenzo 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastim 6 mg v 0,6 ml injekčního roztoku. **Indikace:** Zkrácení doby trvání neutropenie a snížení incidence febrilní neutropenie u dospělých léčených cytotoxickou chemoterapií pro malignitu (s výjimkou CML a MDS). **Dávkování a způsob podání:** Léčba přípravkem má být zahájena a sledována lékaři se zkušenostmi v onkologii/hematologii. Na jeden cyklus chemoterapie se doporučuje 1 dávka přípravku podaná nejdříve 24 hodin po aplikaci cytostatik. Bezpečnost přípravku u dětí nebyla stanovena. Přípravek se podává subkutánně do stehna, břicha nebo horní části paže. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Je potřeba zaznamenat do karty pacienta přesný název přípravku a číslo šarže k dohledatelnosti. Přípravek má být podáván se zvláštní opatrností u AML. Přípravek nemá být používán u CML, MDS a sekundární AML. Další upozornění se týkají rizika rozvoje MDS a AML u pacientů s rakovinou prsu a plic, plicní nežádoucí příhody, glomerulonefritidy, syndromu zvýšené permeability cév, splenomegalie a ruptury sleziny, trombocytopenie, anémie, leukocytózy, hypersenzitivity, imunitní, aortitidy a dalších situací. Pro úplné informace čtěte plnou verzi SPC. **Interakce:** Z důvodu potenciální sensitivity rychle se dělících myeloidních buněk na cytotoxickou chemoterapii má být pegfilgrastim podán nejdříve 24 hodin po aplikaci cytostatik. Studie zaměřené specificky na interakce či metabolismus nebyly provedeny, výsledky klinických hodnocení však nenaznačují existenci interakcí pegfilgrastimu s jakýmkoliv jiným léčivým přípravkem. **Těhotenství a kojení:** Přípravek se nedoporučuje užívat v těhotenství. Riziko pro kojenného novorozence/dítě nelze vyloučit. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Žádný nebo zanedbatelný vliv. **Nežádoucí účinky:** Trombocytopenie, leukocytóza, nauzea, bolest hlavy, bolest kostí, myalgie, artralgie, bolest končetin, bolest v místě vpichu, nekardiální bolest na hrudi. Pro úplný výčet viz plná verze SPC. **Druh obalu a velikost balení:** Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s pryžovým uzávěrem pistu, táhlem pistu, jehlou z nerezové oceli a pryžovým krytem jehly s automatickým chráničem jehly. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** V chladničce (2 °C – 8 °C). Přípravek může být vystaven pokojové teplotě (do 35 °C) na maximálně jedno období ne delší než 120 hodin. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Rakousko. **Registrační číslo:** EU/1/18/1327/001. **Datum registrace:** 22.11.2018. Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznámte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti Sandoz.

Název přípravku: Zarzio 30 MU/0,5 ml, Zarzio 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce. **Složení:** 1 ml roztoku obsahuje 60 resp. 96 milionů jednotek (MU) [odpovídá 600 resp. 960 mikrogramům (µg)] filgrastimu – rekombinantní methionylovaný humánní faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) produkovaný v E. coli rekombinantní DNA-technologií. 1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 resp. 48 milionů jednotek (MU) (odpovídá 300 resp. 480 µg) filgrastimu v 0,5 ml. **Indikace:** Zkrácení trvání neutropenie a snížení incidence febrilní neutropenie u pacientů léčených obvyklými cytotoxickými chemoterapeutiky pro malignitu (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů) a zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní terapii následovanou transplantací kostní dřeně, u nichž se předpokládá riziko prodloužené těžké neutropenie. U dospělých a dětí léčených cytotoxickými chemoterapeutiky je bezpečnost a účinnost filgrastimu podobná. Mobilizace periferních progenitorových kmenových buněk (PBPC, peripheral blood progenitor cells). U dětí nebo dospělých s těžkou kongenitální, cyklickou nebo idiopatickou neutropenií s absolutním počtem neutrofilů (ANC, absolute neutrophil count) $\leq 0,5 \times 10^9/L$, a s těžkými anebo opakovanými infekcemi v anamnéze, je indikováno dlouhodobé podávání filgrastimu, aby se zvýšily počty neutrofilů a aby se snížila incidence a zkrátilo trvání příhod souvisejících s infekcí. Léčba persistující neutropenie (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/L$) u pacientů s pokročilou infekcí HIV, aby se snížilo riziko bakteriálních infekcí, pokud není vhodné zvolit jiné možnosti léčby neutropenie. **Dávkování a způsob podání:** Terapie filgrastimem se provádí pouze ve spolupráci s onkologickým centrem, které má zkušenosti s léčbou G-CSF a s hematologií, a které má potřebné diagnostické vybavení a je možné provádět monitorování hemopoetických progenitorových kmenových buněk. Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie: Doporučená dávka filgrastimu je 0,5 MU/kg/denně (5 µg/kg/den). První dávka filgrastimu se má podat nejméně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a nejméně 24 hodin po transfuzi kostní dřeně. Každodenní podávání filgrastimu má pokračovat, dokud není překročena doba očekávaného nehlubšího poklesu počtu neutrofilů a dokud se počet neutrofilů nevrátí do normálního rozsahu. Ve většině případů se dává přednost subkutánní aplikaci. Podrobnosti k dávkování, úplné informace způsob podání viz plná verze SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Pro zajištění sledovatelnosti se má zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena hypersenzitivita, včetně anafylaktických reakcí, vyskytující se při indukční nebo následné léčbě. Byla hlášena intersticiální plicní onemocnění a glomerulonefritida. Další upozornění se týkají: zvýšení permeability kapilár, splenomegalie a ruptura sleziny, růst maligních buněk, myelodysplastický syndrom a leukémie, trombocytopenie, leukocytóza, imunitní, a další. Pro úplné informace čtěte plnou verzi SPC. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku se v těhotenství nedoporučuje. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání přípravku. **Interakce:** Nedoporučuje se použití filgrastimu v době od 24 hodin před chemoterapií do 24 hodin po ní. Předběžné nálezy u malého počtu pacientů léčených současně filgrastimem a 5-fluorouracilem naznačují, že závažnost neutropenie může být zvýšena. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Po podání přípravku se mohou objevit závratě. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejzávažnější patří: anafylaktická reakce, závažné plicní nežádoucí účinky (včetně intersticiální pneumonie a ARDS), syndrom zvýšené permeability kapilár, závažná splenomegalie / ruptura sleziny, transformace na myelodysplastický syndrom nebo leukemii u pacientů s SCN, GVHD u pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně nebo transplantaci periferních progenitorových kmenových buněk a krize srpkovité anémie u pacientů se srpkovitou anémií. Mezi nejčastější patří: pyrexie, muskuloskeletální bolest (která zahrnuje bolest kostí, zad, artralgie, myalgie, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, muskuloskeletální bolest hrudníku a bolest krku), anémie, zvracení a nauzea. **Druh obalu a obsah balení:** Předplněné injekční stříkačky s injekční jehlou (nerezavějící ocel) s bezpečnostním krytem jehly nebo bez, obsahující 0,5 ml roztoku. Kryt jehly obsahuje přírodní pryž. Velikost balení: 5 předplněných injekčních stříkaček. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Rakousko. **Registrační číslo:** EU/1/08/495/001-008. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 6.2.2009/13.11.2013. Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznámte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti Sandoz.

1. SPC přípravku Zarzio 2. SPC přípravku Zixtenzo

SANDOZ A Novartis
Division

Sandoz s.r.o., Gemini, budova B
Na Pankraci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111
web: www.sandoz.cz, e-mail: office.cz@sandoz.com

krátkodobě působící
ZARZIO[®]
filgrastim

dlouhodobě působící
ZIEXTENZO[®]
pegfilgrastim

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 175** Miloš Pešek
Malobuněčný karcinom plic, současná léčba a perspektivy
- 180** Jan Juřica
Snášlivost antidepresiv a mechanismy jejich nežádoucích účinků s ohledem na jejich použití u onkologicky nemocných
- 188** Marián Liberko, Renata Soumarová
Rechallenge anti-EGFR preparáty
- 192** Tereza Líkařová, Martin Špaček
Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy a jejich současné postavení v léčbě chronické lymfocytární leukemie
- 197** Marie Pechová, Vladimír Šámal, Vít Paldus, Igor Richter, Miroslav Šercl
Miniinvazivní léčba a aktivní sledování renálního karcinomu

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 201** Eva Čmuchařová
Léčba trifluridin/tipiracilem ve III. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu u pacientky s projevy toxicity při předchozí systémové léčbě
- 205** Marek Šlachta, Ondřej Kalita, Dominik Hraboš, Lumír Hrabálek, Martin Doležel, Jiří Drábek, Miroslav Vaverka
Pacientka s upgradujícím gangliogliomem

ZAZNĚLO NA KONGRESE

- 209** Karthik Ramasamy
Léčba pacientů s mnohočetným myelomem po expozici lenalidomidu a postavení přípravku Ninlaro v terapeutické sekvenci



KEYTRUDA®
(pembrolizumab) for Injection 100 mg

KEYTRUDA® - IMUNOTERAPIE PRO VAŠE PACIENTKY S TRIPLE- NEGATIVNÍM KARCINOMEM PRSU.¹

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pembrolizumabum 100 mg. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu-histidinu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován k léčbě: 1. v monoterapii dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v monoterapii v první linii metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 4. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 5. v kombinaci s karboplatinou a (na)b-paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 6. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 7. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 8. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteriálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 9. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteriálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10 ; 10. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 11. v monoterapii u recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$, a kteří podstoupili nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu; 12. u dospělých v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC); 13. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 14. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem recidivy po nefrektomii, nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 15. Nádory MSI-H/dMMR. *Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělé s MSI-H nebo dMMR CRC:* - v první linii metastazujícího CRC, - po předchozí kombinované léčbě založené na fluorpyrimidinu u neresekovatelného nebo metastazujícího CRC; *Nádory kromě CRC, v monoterapii k léčbě následujících MSI-H nebo dMMR nádorů u dospělých s:* - pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, - neresekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 16. v kombinaci s chemoterapií na bázi platinu a fluorpyrimidinu v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem jícnu nebo HER-2 negativním adenokarcinomem gastroezofageální jímky u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 ; 17. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě u dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triple-negativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 18. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního neresekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 19. v kombinaci s lenvatinibem u pokročilého nebo rekurentního endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby terapií obsahující platinu v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na chirurgický zákrok nebo ozařování; 20. v kombinaci s chemoterapií nebo bez bevazizumabu u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu doložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 . **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u pediatrických pacientů ve věku od 3 let výše s cHL nebo pacientů od 12 let výše s melanomem je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (bw - bodyweight) (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny. Dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresu nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienty s počátečními známkami progresu nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progres nepotvrdí. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC). **Dávkování přípravků v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžně použitá léčiva.** **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly nežádoucí účinky související s imunitou, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substitucí. Pembrolizumab může být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté ($\geq 1/10$):** infekce močových cest, anémie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalcémie, insomnie, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolest, myozitida, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST, lipázy a kreatininu v krvi; **Časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$):** pneumonie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypotyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalcémie, hypokalcemie, hyponatremie, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, myozitida, artritida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilirubinu v krvi. Údána vždy nejvyšší frekvence výskytu. Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících imunitních nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v tabulce 1 SPC uvedeno jinak. Podrobnější informace o výskytu a úpravách dávků při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem či lenvatinibem viz SPC přípravků. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se nařadí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** Jedna injekční lahvička 10ml se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. Kontaktní e-mail: dproc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 16. 3. 2023. RCN 000024895-CZ; 000024622-CZ. Způsob výdeje: Vázán na lékařský předpis. Způsob úhrady: Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,3,4,5,8,10,15-pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1. linii, 17, 18, 19) více na www.sukl.cz. Dříve než přípravek předepíšete, seznáme se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC LP Keytruda na www.sukl.cz, datum revize textu 16. 3. 2023.



Copyright © 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA a přidružené společnosti. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika, IČ: 028462564
Tel.: +420 277 050 000, e-mail: dproc_czechslovak@merck.com, www.MSD.cz
CZ-0BR-00019 (2.0), květen 2023

Adjuvantní hormonální terapie mladých žen s časným karcinodem prsu v roce 2023

Vlastimila Čmejlová

Onkologická klinika, FN Motol, Praha

Hormonální terapie u pacientek s hormonálně dependentním karcinodem prsu je důležitá součást komplexní onkologické léčby. Premenopauzální pacientky jsou i nadále léčeny tamoxifenem, u rizikových nemocných zvažujeme podání inhibitoru aromatázy exemestanu spolu s ovariální ablací či bez ní. Délka adjuvantní léčby se prodlužuje, malé nízce rizikové nádory mohou být léčeny pouze 5 let, rizikové karcinomy s pozitivitou lymfatických uzlin a vyšší proliferativní aktivitou profitují z prodlouženého podávání až na 10 let. Multigenové testy dovedou identifikovat pacientky s nízkým rizikem recidivy, kde není nutné podávat adjuvantní chemoterapii, a pacientky s vysokým rizikem recidivy, kde je naopak chemoterapie plně indikována. Novinkou v léčbě těchto pacientek s vysokým rizikem recidivy je adjuvantní aplikace inhibitorů cyklin-dependentních kináz, resp. abemaciclibu.

Klíčová slova: hormonální léčba, multigenové testy, tamoxifen, inhibitory aromatázy, LH-RH analogy, inhibitory cyklin-dependentních kináz.

Adjuvant hormone therapy in young women with early breast cancer in 2023

Hormone therapy in patients with hormone-dependent breast cancer is an important part of comprehensive cancer treatment. Premenopausal patients continue to be treated with tamoxifen, and in high-risk patients we consider the administration of the aromatase inhibitor exemestane with or without ovarian ablation. The duration of adjuvant treatment is extended; small low-risk cancers can be treated for only 5 years, while high-risk cancers with lymph node positivity and higher proliferative activity benefit from extended administration up to 10 years. Multigene assays can identify patients at low risk of recurrence, where adjuvant chemotherapy is not necessary, and patients at high risk of recurrence, where chemotherapy is fully indicated. A novel treatment option for these patients at high risk of recurrence is the adjuvant administration of cyclin-dependent kinase inhibitors or abemaciclib.

Key words: hormonal therapy, multigene tests, tamoxifen, aromatase inhibitors, LH-RH analogues, cyclin-dependent kinase inhibitors.

Úvod

Karcinom prsu je nejčastější maligní onemocnění u žen. Za hormonálně pozitivní karcinomy (HR+) považujeme nádory s expresí estrogenových receptorů (ER) $\geq 1\%$ nebo progesteronových receptorů (PR) $\geq 1\%$ podle CAP (College of American Pathologists). Karcinom s nízkou hladinou ER (1–10%) tzv. ER-low se klinicky chová podobně jako hormonálně negativní nádor. Adjuvantní hormonální terapie (HT) by měla být součástí léčby všech pacientek

s hormonálně dependentním karcinodem bez ohledu na věk pacientky a iniciální rozsah onemocnění včetně předchozí neoadjuvantní nebo adjuvantní léčby. Při volbě hormonální léčby je vždy důležitý menopauzální stav pacientky. U postmenopauzálních pacientek používáme v hormonální terapii tamoxifen či inhibitory aromatáz (IA) v monoterapii, u premenopauzálních pacientek podáváme tamoxifen či inhibitory aromatáz nejčastěji v kombinaci s ovariální supresí/ablací (OFS). Použití inhibitorů

aromatáz u premenopauzálních pacientek je možné pouze v kombinaci s ovariální supresí pomocí LHRH analog nebo po provedení chirurgické kastrace. Optimální léčebné schéma, délka podávání hormonální léčby, přechod z tamoxifenu na inhibitory aromatázy jsou stále předmětem diskuzí a klinických studií. Otázkou desetiletého podávání tamoxifenu se zabývaly klinické studie aTTom a ATLAS. Na 6846 pacientkách s HR+ karcinodem prsu byl zjišťován benefit prodlouženého podávání tamoxifenu

PERSONALIZACE LÉČBY
KARCINOMU PRSU
PACIENTKÁM NA MÍRU

Vědět je důležité

MAMMAPRINT PŘINÁŠÍ PŘESNÉ ODPOVĚDI,
ELIMINUJE NEJISTOTU PŘI ROZHODOVÁNÍ O VÝBĚRU
VHODNÉ LÉČBY ČASNÉHO KARCINOMU PRSU.

46%

pacientek s klinicky určeným vysokým rizikem bylo překlasifikováno na nízkorizikové pacientky, u kterých by **adjuvantní chemoterapie** pravděpodobně neměla přínos¹

23 %

pacientek bylo v porovnání s testováním IHC/FISH² při použití testu BluePrint zařazeno do jiné podskupiny

97 %

pacientek s **ultranízkým rizikem** dle testu Mammaprint mají po 20 letech od diagnózy 97% BCSS* při použití omezené **endokrinní terapie**³

VÍCE INFORMACÍ NAJDETE NA

www.mammaprint.cz

*BCSS - specifické přežití u karcinomu prsu.

Reference: 1. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. N Engl J Med. 2016; 375(8):717-29
2. Whitworth P, Beitsch P, Mislowsky A, et al. Annals of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol (2017) 24:669-675
3. Esserman, L.J., et al. JAMA Oncol. 2017 Nov 1;3(11):1503-1510. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1261. 2. He, W., et al. J Clin Oncol. 2015 Jul 10;33(20):2262-9. doi: 10.1200/JCO.2014.59.3673. Epub 2015 Jun 1. 3. van't Veer, L., et al. Breast Cancer Res Treat. 2017 Nov;166(2):593-601. doi: 10.1007/s10549-017-4428-9.

po 5 letech. Ve skupině s prodlouženým podáváním tamoxifenu byl signifikantně prokázán benefit v parametru redukce rizika recurence o 39% a delší podání tamoxifenu snížilo i riziko úmrtí o 36%. Po 10 letech terapie přetrvává efekt ještě dalších 5 let. Přínos ovariální ablace spolu s použitím inhibitorů aromatázy jako důležitou součástí adjuvantní hormonální léčby premenopauzálních pacientek zkoumaly 2 velké klinické studie SOFT a TEXT.

Studie **SOFT** zařadila 3 066 premenopauzálních pacientek s karcinodem prsu, které byly randomizovány do 3 ramen. Pacientky byly 5 let léčeny samotným tamoxifenem, kombinací tamoxifenu s ovariální supresí nebo kombinací exemestanu s ovariální supresí. Primárním cílem byla délka bezpříznakového období (DFS) (1). Studie **TEXT** randomizovala 2 660 premenopauzálních pacientek s karcinodem prsu do dvou skupin: kombinace tamoxifenu s ovariální ablací versus kombinace exemestanu s ovariální ablací po dobu pěti let. Primárním cílem byl také DFS. Společná analýza obou studií prokázala 8letý benefit v parametru DFS byl 83,2% u pacientek léčených kombinací tamoxifen plus OFS a 78,9% u pacientek léčených pouze tamoxifenem. Ve skupině léčené kombinací exemestan plus OFS byl benefit v parametru DFS 85,9% ve srovnání se 78,9% u samotného tamoxifenu. Po 8letém mediánu sledování má signifikantně vyšší benefit kombinace tamoxifenu a OFS ve srovnání se samotným tamoxifenem v parametrech DFS a OS, ale nebyl nalezen rozdíl v parametru celkového přežití mezi tamoxifenem + OFS a exemestanem + OFS. Zvažovat OFS v kombinaci je vhodné u pacientek, které zůstávají premenopauzální po podání chemoterapie, u pacientek s vícečetným axilárním uzlinovým postižením a u žen mladších 35 let. Ve studii SOFT byla 12letá míra přežití bez vzdálených metastáz 87,8% u exemestanu plus OFS, 86,2% u tamoxifenu plus OFS a 84,8% u samotného tamoxifenu (2). Podle aktualizovaných výsledků těchto studií v roce 2021 existuje významný absolutní rozdíl 1,8% ve 12letém přežití bez vzdálených metastáz ve prospěch exemestanu plus OFS oproti tamoxifenu plus OFS ($P = 0,03$). Po 13 letech sledování nebyl mezi oběma léčebnými rameny pozorován žádný významný rozdíl v celko-

vém přežití. Další rozsáhlá metaanalýza čtyř studií (ABCSG-12, TEXT, SOFT a HOBEO), které zahrnovaly celkem 7 030 premenopauzálních žen s HR+ karcinodem prsu, které užívaly inhibitor aromatázy nebo tamoxifen + OFS. Roční míra recidivy karcinomu prsu byla o pětinu nižší u inhibitoru aromatázy ve srovnání s tamoxifenem ($P = 0,0005$). Hlavní přínos byl pozorován v prvních 5 letech, po 10 letech byla absolutní míra recidivy 14,7% u pacientek léčených inhibitorem aromatázy v kombinaci s OFS oproti 17,5% u pacientek léčených tamoxifenem a OFS.

Genomické testování

Multigenové testy jsou využívány ve snaze individualizovat léčbu pacientek s karcinodem prsu a eskalovat nebo naopak deeskalovat intenzitu léčby u konkrétní pacientky. Lze tak identifikovat pacientky, kde je možné predikovat nízké riziko recidivy a vyhnout se podání chemoterapie, ale též identifikovat pacientky s vysokým rizikem, kde je intenzivní léčba nezbytná. MammaPrint® je 70genový prognostický test, který spolu s dalšími klinicko-patologickými faktory určuje riziko recidivy karcinomu prsu. Klasifikuje pacientky do skupin s nízkým a vysokým rizikem vzniku nádorových metastáz v následujících 10 letech od stanovení diagnózy. Blueprint® 80genový test molekulární subtypizace, který identifikuje základní biologické vlastnosti individuálního karcinomu prsu a poskytuje informace o jeho chování, dlouhodobé prognóze a potenciální odpovědi na systémovou léčbu. OncotypeDX Breast Recurrence Score určuje riziko vzdálené recidivy a přínosu chemoterapie či pouze hormonální terapie. Test používá metodu RT-PCR k měření exprese 21 genů (16 genů souvisejících s rakovinou a pěti referenčních genů). Oba testy jsou určeny pro pacienty HR+, HER2 negativní, s negativními axilárními lymfatickými uzlinami nebo s maximálním postižením tří lymfatických uzlin.

Studie MINDACT

Prognostický význam multigenového testu MammaPrint byl prokázán ve studii MINDACT (Microarray in Node-Negative Disease May Avoid Chemotherapy), kam byly zařazovány premenopauzální i postmenopauzální pacientky bez postižení uzlin a s posti-

žením jedné až tří lymfatických uzlin. Jednalo se o prospektivní multicentrickou randomizovanou klinickou studii 3. fáze, kam bylo zařazeno 6 693 pacientek ve věku 18–70 let s histologicky potvrzeným invazivním karcinodem prsu (stadium T1, T2 nebo operabilní T3) s maximálně třemi pozitivními lymfatickými uzlinami. U všech nemocných bylo stanoveno riziko recidivy jednak podle klinických rizikových faktorů (pomocí modifikované verze Adjuvant! Online) a s využitím genomického testu MammaPrint. Pacientky s nízkým klinickým a nízkým genomickým rizikem byly léčeny pouze hormonální terapií a pacientky s vysokým klinickým a vysokým genomickým rizikem dostaly chemoterapii na bázi antracyklinů nebo taxanů nebo jejich kombinaci, následovanou hormonální terapií. Tyto dvě skupiny pacientek nebyly randomizovány. Pacientky s diskordantním výsledkem rizika (tj. s vysokým klinickým rizikem, ale nízkým genomickým rizikem, a s nízkým klinickým rizikem, ale vysokým genomickým rizikem) byly randomizovány do 2 ramen, s chemoterapií nebo bez chemoterapie, vždy s hormonální léčbou. Primárním cílem bylo posoudit míru přežití bez vzdálených metastáz (DMFS) po 5 letech ve skupině pacientů s vysokým klinickým a nízkým genomickým rizikem, kteří nedostali chemoterapii. Populace diskordantní skupiny pacientů s nízkým klinickým a vysokým genomickým rizikem nebyla 4x menším rozsahem vhodná pro zpracování statistické signifikance.

Po primární analýze po 5letém sledování bylo u žen vysokého klinického a nízkého genomického rizika prokázáno, že četnost recidiv ve skupině léčené chemoterapií s následnou hormonoterapií byla stejná jako ve skupině léčené pouze hormonoterapií (DMFS 96,5% vs. 94,7%; 95% CI: 0,6–1,06; $p = 0,08$). Po 8letém sledování bylo v této skupině dosaženo DMFS 95,1%. Studie MINDACT tak prokázala, že téměř polovina pacientek s klinicko-patologickými znaky vysokého rizika vzdálené recurence byla překlasifikována na genomicky nízkorizikové, kterým není nutné podat adjuvantní chemoterapii bez dopadu na výsledky léčby. Při analýzách pacientek s klinicky vysokým rizikem/genomicky nízkým rizikem podle věku zjistili zkoušející, že u pacientek starších 50 let

neexistuje významný rozdíl v DMFS mezi ženami, které podstoupily nebo nepodstoupily chemoterapii a je tedy bezpečné chemoterapii vynechat. Ve skupině žen mladších 50 let s vysokým klinickým rizikem a nízkým genomickým rizikem byl parametr DMFS po pětiletém sledování 92,6 % (92,6–98,1) a po 8letém sledování 93,6 % (89,3–96,3) v rameni s chemoterapií. V rameni se samotnou hormonální léčbou byl parametr DMFS po 5 letech 93,6 % (89,5–96,2) a po 8 letech 88,6 % (88,3–92,3). Benefit chemoterapie u premenopauzálních žen v DMFS tak činil 2,6 % a po 8 letech se zvýšil na 5 %, který tak lze považovat za klinicky významný. Nepochybný je zde ale i vliv chemoterapií indukované ovariální suprese. Další subanalýza této studie se týkala pacientek s velmi nízkým genomickým rizikem relapsu onemocnění. Tuto skupinu tvořilo asi 15 % všech nemocných ve studii, z toho 33 % bylo mladších 50 let a 80 % bylo bez postižení lymfatických uzlin. 84 % nemocných mělo adjuvantní terapii (69 % HRT, 14 % CHT, 1 % jiná léčba) a 16 % nemocných bylo pouze sledováno bez léčby. Po 8,7letém sledování bylo zjištěno, že tato skupina nemocných s ultra nízkým genomickým rizikem má excellentní prognózu a DMFS 97 %. Adjuvantní terapie tak neměla žádný vliv na přežití a tyto výsledky umožňují těmto nemocným hormonální léčbu zkrátit či eventuálně zcela vynechat (3). Letošní aktualizované NCCN guidelines uznávají výsledek ultra low risk testu MamaPrint a jeho prokázaný dopad na léčbu pacientů, kteří tak nemusí být léčeni toxickou léčbou, a přitom si zachovávají vysoké šance na přežití.

Studie RxPONDER

Tato studie byla koncipována k posouzení nutnosti aplikace chemoterapie pomocí skóre recidivy (RS skóre) u žen s HR+, HER2 negativním karcinodem prsu s 1–3 pozitivními uzlinami a RS skóre 25 a méně. Primárním cílem bylo zjistit vliv chemoterapie na invazivní přežití bez onemocnění a zda je tento vliv ovlivněn skóre recidivy. Sekundárním cílem bylo přežití bez vzdálené recidivy. Randomizaci podstoupilo 5 083 žen (33,2 % před menopauzou a 66,8 % po menopauze) a studie se zúčastnilo 5 018 žen. Polovina pacientek

byla léčena samotnou hormonální léčbou a polovina dostala chemoterapii následovanou endokrinní léčbou. Mezi postmenopauzálními ženami bylo přežití bez invazivního onemocnění po 5 letech 91,9 % ve skupině pouze s endokrinní léčbou a 91,3 % ve skupině s kombinovanou léčbou, bez přínosu chemoterapie (HR 1,02; 95 % CI 0,82 až 1,26; P = 0,89). Mezi premenopauzálními ženami bylo přežití bez invazivního onemocnění po 5 letech 89,0 % při léčbě pouze hormonální terapií a 93,9 % při kombinované léčbě (HR 0,60; 95 % CI, 0,43 až 0,83; P = 0,002), s podobným zvýšením přežití bez vzdálené recidivy (HR 0,58; 95 % CI, 0,39 až 0,87; P = 0,009). Mezi premenopauzálními ženami s jednou až třemi pozitivními lymfatickými uzlinami a skóre recidivy 25 nebo nižším měly ženy, které dostávaly chemoterapii s hormonální léčbou delší přežití bez invazivního onemocnění a přežití bez vzdálené recidivy než ženy, které dostávaly pouze endokrinní léčbu, zatímco postmenopauzální ženy neměly z adjuvantní chemoterapie prospěch. V dalších post hoc analýzách byly premenopauzální pacientky podstupující chemoterapii rozděleny do čtyř skupin podle rostoucího počtu 21 genů RS – < 10, 11–15, 16–20 a 21–25 a hodnotilo se IDFS po pěti letech od randomizace. Takto bylo zjištěno, že zatímco relativní přínos chemoterapie se s rostoucím RS od 0 do 25 nezvyšoval, absolutní přínos byl větší u pacientek s vyšším RS (4).

Studie TAILORx

Tato klinická studie zahrnovala 10 273 žen s karcinodem prsu HR+/HER2 negativním a negativními axilárními uzlinami. Z 9 719 pacientek mělo 6 711 (69 %) pacientek střední skóre recidivy 11 až 25 a byly randomizovány do skupiny kombinované léčby chemoterapií následované hormonální léčbou nebo k samotné endokrinní léčbě. Cílem studie bylo prokázat non-inferioritu samotné endokrinní léčby z hlediska přežití bez invazivního onemocnění. Endokrinní léčba nebyla horší než kombinace chemoterapie s následnou hormonální léčbou v analýze přežití bez invazivního onemocnění (HR 1,08; 95 % CI, 0,94 až 1,24; P = 0,26). Po devíti letech měly obě léčebné skupiny podobnou míru IDFS (83,3 % ve skupině s endokrinní léčbou a 84,3 % ve sku-

pině s kombinovanou léčbou), DDFS (94,5 % a 95,0 %) a míru celkového přežití (93,9 % a 93,8 %). Přínos chemoterapie pro přežití bez invazivního onemocnění se lišil v závislosti na kombinaci skóre recidivy a věku (P = 0,004), přičemž určitý přínos chemoterapie byl zjištěn u žen ve věku pod 50 let se skóre recidivy 16 až 25. Po 12 letech zůstávají závěry studie nezměněné: u mnoha žen s ER+/HER2 negativním karcinodem bez postižení uzlin lze vynechat použití chemoterapie. Stejně jako v původní analýze získala podskupina žen ve věku 50 let a mladších se skóre 21–25 nebo 16–25 a vysokým klinickým rizikem určitý prospěch z chemoterapie, který přetrvává až 12 let. Tato skupina tvořila 7 % populace studie. U žen se skóre 0–25 léčených pouze HT byla míra recidivy v průměru velmi nízká, méně než 1 % ročně v průběhu 12 let (5).

Inhibitory CDK4/6 v adjuvantní hormonální léčbě

Inhibitory cyklin-dependentních kináz (CDK4/6) v metastatickém terénu prokázaly klinický přínos v populaci pacientek s hormonálně pozitivním karcinodem prsu, což vedlo ke zkoumání jejich aktivity u pacientek v časném stadiu onemocnění. Pacientky s karcinodem prsu a s uzlinovým postižením, zejména se 4 a více pozitivními axilárními lymfatickými uzlinami (ALN) – mají nejméně 30 % riziko recidivy po 10 letech; pacientky s 1 až 3 ALN a dalším špatným prognostickým faktorem jsou spojeny s více než 20 % rizikem. I přes použití adjuvantní endokrinní léčby zůstává riziko recidivy u pacientek vysoké. Výsledky studií fáze 3 GEICAM 9906 a GEICAM 2003-10 ukázaly, že pacientky s nejméně 4 pozitivními uzlinami, 1 až 3 pozitivními uzlinami a G3 nebo 1 až 3 pozitivními uzlinami a velikostí tumoru ≥ 5 cm mají nejvyšší riziko časných recidiv i při podání adjuvantní chemoterapie s následným užíváním inhibitorů aromatázy. Zatím byly provedeny čtyři velké randomizované studie, které se týkaly přidání inhibitoru CDK 4/6 ke standardní adjuvantní hormonální léčbě nádorů stadia II a III. Klinické studie PALLAS a PENELOPE-B s použitím palbociklibu bohužel neprokázaly zlepšení přežití bez recidivy onemocnění a teprve na letošním ASCO 2023 očekáváme prezentaci výsledků studie NATALEE, kde byl testován ribociklib.

Ve studii fáze 3 MonarchE bylo 5637 pacientů s HR+, HER2 negativním karcinomem prsu a nejméně 4 pozitivními lymfatickými uzlinami (ALN) nebo 1 až 3 ALN a nádorem velikosti ≥ 5 cm, grade 3 nebo Ki-67 nejméně 20 % randomizováno k podávání 150 mg abemaciclibu dvakrát denně perorálně po dobu až 2 let plus 5 až 10 let endokrinní léčby nebo k samotné endokrinní léčbě. Pacienti byli rozděleni do 2 kohort. Do kohorty 1 byli zařazeni pacienti s nejméně 4 ALN nebo 1 až 3 ALN a G3 nebo nádorem o velikosti nejméně 5 cm a do kohorty 2 pacienti s 1 až 3 ALN, nádorem < 5 cm, grade < 3 , ale s hodnotou Ki-67 nejméně 20 %. Studiová léčba byla zahájena po ukončení adjuvantní chemoterapie a radioterapie a hormonální léčbu bylo možno užívat maximálně 12 týdnů před randomizací. 5 120 pacientů bylo zařazeno do kohorty 1, což představovalo 91 % ITT populace. Primárním cílem bylo přežití bez invazivního onemocnění (IDFS) a sekundární cíle zahrnovaly přežití bez vzdáleného relapsu, celkové přežití a bezpečnost. Primární cíl studie byl splněn při předem plánované interim analýze v březnu 2020. Výsledky studie ukázaly, že přidání abemaciclibu vedlo ke snížení rizika IDFS nebo úmrtí o 25 % (HR, 0,75; 95 % CI, 0,60–0,93; $p = 0,01$). U pacientů v ITT populaci, kteří užívali abemaciclib a endokrinní terapii, bylo pozorováno statisticky významné zlepšení IDFS v porovnání s pacienty, kteří měli endokrinní terapii samotnou. V další analýze v dubnu 2021 již ukončilo 2leté období léčby ve studii 91 % pacientů kohorty 1 a medián trvání následného sledování byl 27,7 měsíce. Dvouletá a tříletá míra IDFS byla 92,7 % a 89,2 % u abemaciclibu oproti 89,9 % a 84,4 % u samotné endokrinní léčby; absolutní rozdíl

v míře IDFS po 3 letech byl 4,8 %. Přínos byl navíc pozorován ve všech podskupinách pacientů. Z randomizovaných pacientek bylo 2451 (43,5 %) premenopauzálních a 3 181 (56,4 %) postmenopauzálních. Přínos léčby byl konzistentní napříč menopauzálním stavem, s numericky vyšší účinností u premenopauzálních pacientek. U premenopauzálních pacientek vedl abemaciclib s HRT ke snížení rizika vzniku příhod IDFS o 42,2 % a DRFS o 40,3 %. Absolutní zlepšení po 3 letech činilo 5,7 % pro výskyt IDFS a 4,4 % pro výskyt DRFS. Bezpečnostní profil u premenopauzálních pacientek byl konzistentní s celkovou bezpečností populace. Poslední publikovaná data po 4letém sledování ukazují přetrvávající a prohlubující se benefit (přesahující do období po ukončení léčby abemaciclibem) jak v parametru IDFS, tak v parametru DRFS, kdy při pokračující separaci Kaplan-Meierových křivek absolutní snížení výskytu příhod IDFS v ITT populaci po 4 letech činilo již 6,4 % a v parametru DRFS již 5,9 % (6). Adjuvantní aplikace abemaciclibu jednoznačně snižuje riziko recidivy a je tedy významným milníkem v léčbě časných stadií, kde jsme až dosud měli k dispozici pouze endokrinní léčbu. Na základě aktuálních ASCO a ESMO guidelines lze nabídnout pacientům s HR+, HER2 negativním karcinomem, pozitivními uzlinami a vysokým rizikem recidivy (definováno jako nádor s nejméně 4 pozitivními ALN nebo s 1–3 pozitivními ALN a alespoň jedním z následujících kritérií: G3, velikost nádoru ≥ 5 cm) dvouletou léčbu abemaciclibem společně s hormonální léčbou. Od 1. 4. 2023 je hrazen zdravotními pojišťovnami z prostředků veřejného zdravotnictví ve všech Komplexních onkologických centrech.

Závěr

Doporučení pro adjuvantní hormonální terapii u pacientů s hormonálně dependentním karcinomem prsu by mělo vycházet z určení individuálního rizika relapsu onemocnění (velikost nádoru, grade, počet postižených lymfatických uzlin, proliferační index), věku, komorbidit a rizika nežádoucích účinků léčby. Adjuvantní hormonální terapie je standardem u všech pacientek hormonálně dependentních, otázkou však nadále zůstává, v jaké sekvenci a jak dlouho. Trendem adjuvantní léčby je eskalace terapie u pacientek s vyšším rizikem – prodloužení délky podávání hormonální terapie nebo kombinace inhibitorů aromatázy a ovariální ablace u premenopauzálních pacientek. Multigenové testy (Mammprint, OncotypeDX) by měly být běžně využívány ve snaze individualizovat léčbu a jejich pomocí můžeme eskalovat nebo deeskalovat intenzitu léčby u konkrétní pacientky. Lze tak identifikovat pacientky s nízkým rizikem recidivy a vyhnout se podání chemoterapie včetně pacientek s vysokým rizikem, kde je intenzivní kombinovaná léčba nezbytná. U pacientek s extrémně vysokým rizikem je doporučeno adjuvantní podání inhibitoru cyklin-depenentních kináz – abemaciclibu v kombinaci s endokrinní léčbou po dobu dvou let. Naopak deeskalaci v podobě zkrácení či vynechání hormonální léčby lze zvažovat u pacientek s ultra nízkým genomickým rizikem podle testu Mammprint. Optimální terapeutický postup by měl být v každém případě stanoven na jednání multidisciplinárního týmu každého Komplexního onkologického centra.

LITERATURA

1. Prudence AF, et al. Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT DOI: 10.1200/JCO.22.01065. Journal of Clinical Oncology. 2023;7:1370-1375.
2. Padano O, et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials DOI: 10.1200/JCO.22.01064. Journal of Clinical Oncology. 2023;7:1376-1382.

3. Cardoso F, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer N Engl J Med. 2016;375:717-729. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.
4. Kalinsky K, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2021;385:2336-2347. doi: 10.1056/NEJMoa2108873.
5. Sparano JA, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by

- a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379:111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710.
6. Johnston S, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a pre-planned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. doi: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00694-5.

Systémová léčba karcinomu prsu u mladých patientek se zárodečnou mutací v genech BRCA1 a BRCA2

Markéta Palácová

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

U nádorů s germinální mutací BRCA1/2 (gBRCA1/2) se vyskytují všechny fenotypy karcinomu prsu. Mutace v genu BRCA1/2 s sebou přináší s ohledem na funkci reparačních genů, vyšší chemosenzitivitu na cytostatika působící porušení DNA. Známa je vyšší citlivost na platinové deriváty a antracykliny. Nově je k podání i skupina PARP inhibitorů nejenom u metastatického onemocnění, ale nově jsou k dispozici data o efektivitě i v adjuvantním podání. U imunoterapie dle limitovaných dat není rozdíl v efektivitě u germinálního nebo sporadického karcinomu prsu. U hormonoterapie jsou data pouze na snížení rizika kontralaterálního karcinomu; tam je efektivnější inhibitor aromatáz. Efektivita HT pro léčbu karcinomu prsu data nemá. Menší efekt u gBRCA1/2 nádorů je při použití inhibitorů CDK 4/6. V zásadě se léčí nádory spojené s gBRCA1/2 podle fenotypu nádoru.

Klíčová slova: germinální mutace, BRCA1/2 geny, PARP inhibitory, chemoterapie, imunoterapie.

Systemic treatment of breast cancer in young patients with a germline mutation in the BRCA1 and BRCA2 genes

All breast cancer phenotypes occur in tumors with a germline BRCA1/2 (gBRCA1/2) mutation. A mutation in the BRCA1/2 gene brings with it, with regard to the function of repair genes, a higher chemosensitivity to cytostatics causing DNA damage. A higher sensitivity to platinum derivatives and anthracyclines is known. A group of PARP inhibitors can now be administered not only in metastatic disease, but data on effectiveness are now also available in adjuvant setting. According to the limited data, there is no difference in the effectiveness of immunotherapy in germinal or sporadic breast cancer. For endocrine therapy, there are only data on the risk reduction of contralateral cancer; there is a more effective aromatase inhibitor. The effectiveness of HT for the treatment of breast cancer has no data. There is a smaller effect in gBRCA1/2 tumors when using CDK 4/6 inhibitors. In principle, gBRCA1/2-associated tumors are treated according to the tumor phenotype.

Key words: germinální mutace, BRCA1/2 geny, PARP inhibitory, chemoterapie, imunoterapie.

Karcinom prsu je nejčastěji se vyskytující malignitou u žen do 40 let. Z celkového počtu patientek s karcinomem prsu je asi 6 % diagnostikováno u mladých žen do 40 let. Karcinom prsu je také asi ve 20 % spojován s familiárním výskytem, asi 5–10 % se vyvíjí v souvislosti s mutacemi v genu BRCA1 a BRCA2 jako součást hereditárního syndromu karcinomu prsu a karcinomu ovarií (HBOC). Přítomnost mutace v genu BRCA1/2 zvyšuje celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu až na 70 % a karcinomu ovaria na 45 % (1–3).

Karcinom prsu u mladých patientek je spojován s horší prognózou. Konzistentně data z klinických studií říkají, že karcinom prsu u mladých patientek má agresivní klinicko-patologické charakteristiky, jako jsou větší nádory, vyšší grade, větší počet pozitivních axilárních uzlin, nižší expresi hormonálních receptorů (HR), vyšší výskyt HER2 pozitivních nádorů a vyšší výskyt i triple negativních nádorů (TNBC) (4). Jak je tomu u mladých patientek s germinálními mutacemi v genu BRCA1/2? Před 2 lety byla publikována práce

Lambertiniho a spol., která retrospektivně zkoumala 1236 mladých žen do 40 let ze 30 center z let 2000–2012. Zařazeny byly patientky klinického stadia I–III, medián sledování byl 7,9 roku. Bez ohledu na stav HR měly patientky s mutací v BRCA1 genu kratší bezpříznakové období, ale nebyl rozdíl v celkovém přežití. U nádorů hormonálně pozitivních byl častější výskyt vzdálených relapsů onemocnění, ale nebyl zaznamenán rozdíl v DFS a OS při posuzování HR statutu. Typ BRCA mutace a stav HR měly zásadní vliv na léčebný výsledek.

MUDr. Markéta Palácová

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno
palacova@mou.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(3):145-149

Článek přijat redakcí: 24. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 5. 6. 2023

Sekundární primární karcinom prsu a jiné malignity byly nalezeny častěji u žen s mutací v genu BRCA1 (5).

Karcinom prsu spojený s mutací v genu BRCA1 má často vysoký grade, negativní estrogenový receptor (ER), progesteronový receptor (PR) a receptor pro lidský epidermální růstový faktor (HER2). Popisovaný TNBC se vyskytuje u BRCA1 nádorů až v 70 %. Karcinomy prsu s mutací v genu BRCA1 jsou často invazivní duktální karcinomy s vysokou mitotickou aktivitou. Karcinom prsu spojený s mutací v genu BRCA2 není tak přesně popsán – častěji jsou pozitivní HR, má nižší grade a nižší mitotickou aktivitu ve srovnání s nádory spojenými s mutací v genu BRCA1. Často se popisuje jeho fenotyp podobný sporadickému lumenálnímu karcinomu prsu. U žen s mutací v genu BRCA2 je popisován vyšší výskyt lobulárních karcinomů ve srovnání s mutací v BRCA1 genu (6).

Karcinom prsu s mutací v genu BRCA1/2 a multigenomické testy

Data pro nádory spojené s mutací v genu BRCA1/2 týkající se multigenomických testů jsou limitovaná. Nejvíce dat je u testu Oncotype DX, kde je vyšší recurrence score (RS) spojeno s horší prognózou a větším efektem adjuvantní chemoterapie (CHT). Data, která jsou k dispozici, se týkají pacientek s BRCA mutacemi ve všech věkových skupinách. Ve všech publikovaných pracích byl nalezeno vyšší RS ve srovnání se sporadickým karcinomem prsu. U mladých pacientek data k dispozici nejsou. Medián věku ve skupině nádorů s mutací BRCA1/2, u kterých byl Oncotype DX vyšetřován, byl opakovaně nižší při srovnání s ženami se sporadickým karcinomem prsu (7–8). Výsledky testování Oncotype DX u nádorů s mutací v genu BRCA1/2 shrnuje publikovaná meta-analýza z roku 2021. Zahrnovala 5 studií, celkem 4 286 pacientek, z nichž 333 (7,8 %) mělo prokázanou mutaci v genu BRCA1/2. Průměr RS byl 18 u nádorů sporadických a 25 u nádorů s mutacemi. U nádorů s mutací v genu BRCA1/2 byl nejčastěji RS v rozmezí 18–30 (OR 1,74, 95% CI 1,28–2,37, $P < 0,001$) a RS > 30 (OR 3,71, 95% CI 2,55–5,40, $P < 0,001$) (9). U nádorů s mutací v genu BRCA1/2 lze očekávat vyšší RS, stejně tak

lze předpokládat vyšší RS i u mladých žen s geneticky podmíněným karcinomem prsu, ačkoliv data pro tuto specifickou skupinu v literatuře nelze dohledat.

Drobné nádory prsu a mutace v genu BRCA1

Už v roce 2014 byla publikována retrospektivní analýza souboru 379 pacientek s mutací BRCA1 s nádorem do 2 cm. CHT bylo léčeno 267 z nich (70 %). Chemoterapií bylo léčeno 60 % pacientek s nádorem ER negativním a 40 % pacientek s ER +. Ostatní pacientky CHT neměly. Při hodnocení 15letého přežití přežívalo 73 % bez podání CHT vs. 89 % léčených CHT. Velikost tumoru, ER status nebo věk nebyly prediktory celkového přežití (10). Tato data potvrzují informace o vyšší agresivitě nádorů spojených s germinální mutací v genu BRCA1/2. V loňském roce byla publikována další práce zaměřující se na přežití pacientek s drobnými nádory do velikosti 2 cm. Autoři retrospektivně analyzovali 679 pacientek I. klinického stadia během let 1990–2017. Při sledování 10,5 roku měly pacientky celkové přežití 77,1 % u pT1c ve srovnání 91,4 % přežití u pT1a a 90,8 % u pT1b. Celkové přežití v 10,5 letech sledování bylo lepší u pacientek s tumorem pT1c, které podstoupily podání adjuvantní chemoterapie – 91,6 % vs. 77,1 %; HR 0,56, 95% CI: 0,21–1,48. I tato data podporují podání systémové léčby včetně CHT u drobných nádorů klinického stadia I u germinální mutace BRCA1/2 (11).

Systémová léčba u nádorů s mutací v genu BRCA1 a BRCA2

V současnosti se systémová terapie sporadického a germinálně podmíněného karcinomu prsu řídí fenotypem nádoru. Geny BRCA1 a BRCA2 hrají roli v procesu reparace DNA, proto germinální mutace v těchto genech vede k poškození homologní reparace zlomů dvojité šroubovice DNA. Tato predisponuje nádory k chromozomální instabilitě a tohoto lze využít v terapii cytostatiky poškozující DNA (platinové deriváty, antracykliny) a PARP inhibitory. Cílenou terapií u nádorů při mutaci v genu BRCA1/2 jsou dnes PARP inhibitory. Ostatní cílená terapie se u germinálně podmíněného a sporadického karcinomu prsu neliší.

Platinové deriváty u časného karcinomu prsu s mutací v genu BRCA1/2

Platinové deriváty (cisplatina – cDDP a carboplatina – CBDCA) se v terapii karcinomu prsu používají limitovaně vzhledem k jejich minimálnímu efektu u SR pozitivních nádorů. Jejich mechanismem účinku je poškození šroubovice DNA a tím indukce vzniku apoptózy. Proto se předpokládá, že právě u onemocnění, kde je porucha reparace DNA – u genů BRCA1 a BRCA2 mohou být tyto látky neefektivnější.

Efektivita platiny byla u pacientek s mutací v genu BRCA1/2 zkoumána ve studii GeparSixto v neoadjuvantním podání. Z celkového počtu 291 hodnocených pacientek s TNBC byla mutace v jednom z genů nalezena u 50 z nich. Pacientky byly léčeny kombinací paclitaxelu a lipozomálního doxorubicinu a bevacizumabu s randomizací do ramene s CBDCA. Při srovnání bylo překvapující, že větší benefit přidání CBDCA byl prokázán u pacientek se sporadickým karcinomem, kde byl nalezen rozdíl v pCR 19%, u nádorů germinálních pouze 2 % (12). U nádorů s mutací v genu BRCA1/2 nebyl přidáním CBDCA nalezen statisticky signifikantní rozdíl v délce bezpříznakového období (DFS) (82,5 % vs. 86,3 % při mediánu sledování 35 měsíců). Výsledek se nejčastěji vysvětluje vyšší chemosenzitivitou geneticky podmíněných nádorů. Efekt platiny a PARP inhibitoru u TNBC s mutací v genu BRCA1/2 v neoadjuvanci byl zkoumán u 46 žen ve studii BrightNess. Taktéž v této studii nebyl prokázán statisticky signifikantní benefit přidání carboplatiny do kombinace. Ve studii INFORM porovnávali v neoadjuvanci režim AC s monoterapií cisplatinou (cDDP) u pacientek s BRCA1/2 mutací. Nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl mezi cDDP a AC u nádorů spojených s mutací v genu BRCA1/2 a to nejen u nádorů TNBC, ale i u lumenálního fenotypu (14).

Platinové deriváty u metastatického karcinomu prsu s mutací v genu BRCA1/2

Efektivita platiny u metastatického karcinomu prsu je podstatně méně prozkoumána ve srovnání s časným karcinomem prsu. Největší studie, věnovaná metastatickému

NYNÍ SCHVÁLENO

Pro pacienty s gBRCAm HER2-negativním, vysoce rizikovým časným karcinomem prsu, předléčené neoadjuvantní, popř. adjuvantní chemoterapií¹

ČASNA NOVÉ SNY

LYNPARZA: Výrazné zlepšení IDFS a OS vs placebo^{2,3}

42%

**Snížení rizika recidivy
invazivního onemocnění vs
placebo***

(HR, 0,58; 99,5% CI, 0,41–0,82; $P < 0,001$)²

32%

**Snížení rizika úmrtí
vs placebo***

(HR, 0,68; 98,5% CI, 0,47–0,97; $P = 0,009$)³

* HR+ pacientům v placebové větvi studie OlympiA byla povolena endokrinní terapie.

Reference: 1. LYNPARZA, Souhrn údajů o přípravku, datum revize textu 10. 5. 2023; www.sukl.cz. 2. Tutt ANJ et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394–2405. 3. Tutt ANJ et al. Pre-specified event driven analysis of overall survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. Oral Presentation. Presented at the 2022 ESMO Virtual Plenary Session, 16–18 March 2022.

CI – interval spolehlivosti gBRCAm – zárodečná BRCA mutace; HER2 – humánní epidermální receptor 2; HR – poměr rizik; HR+ – pozitivní status hormonálních receptorů; IDFS – interval bez invazivního onemocnění; OS – celkové přežití

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Lynparza 100 mg potahované tablety, Lynparza 150 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje olaparibum 100 mg nebo olaparibum 150 mg. **Terapeutické indikace:** Karcinom vaječniku: Přípravek je indikován jako udržovací léčba 1) v monoterapii: a) u dospělých pacientek s mutovaným BRCA1/2 (stadium III a IV podle FIGO) (zárodečná a/nebo somatická mutace) pokročilým high-grade epitelovým karcinomem vaječniku, jevcovou nebo primárně peritoneálním karcinomem (HGOC), které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi platiny. b) u dospělých pacientek s relabujícím HGOC citlivým k platině, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině. 2) v kombinaci s bevacizumabem u dospělých pacientek s pokročilým HGOC (III a IV dle FIGO), které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi platiny v kombinaci s bevacizumabem a jejichž nádorové onemocnění je asociovan s pozitivním stavem poruchy homologní rekombinace (HRD) definovaným buďto mutací BRCA1/2 (mBRCA 1/2) a/nebo genomovou nestabilitou. Karcinom prsu: Přípravek je indikován 1) v monoterapii nebo v kombinaci s endokrinní terapií k adjuvantní léčbě dospělých pacientek se zárodečnou (germinální) mBRCA1/2, s diagnózou HER2-negativního, časného karcinom prsu s vysokým rizikem recidivy, dříve léčeného neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií. 2) v monoterapii k léčbě dospělých pacientek s diagnózou HER2-negativního lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinom prsu s pozitivní zárodečnou (germinální) mBRCA1/2. Předchozí (neo)adjuvantní terapie nebo léčba generalizovaného onemocnění má zahrnovat antracyklin a taxan, kromě pacientů, kteří nebyli pro tuto léčbu vhodní. U pacientů, kteří mají HR-pozitivní karcinom prsu, muselo rovněž dojít k progresi na nebo po předchozí hormonální terapii nebo musí být nevhodní pro hormonální léčbu. Adenokarcinom pankreatu: Přípravek je indikován v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientek s germinální mBRCA1/2 s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří neprogredovali po minimálně 16 týdenní léčbě devátem platiny v rámci chemoterapie v první linii léčby. Karcinom prostaty – metastazující kastrátně rezistentní (mCRPC): Přípravek je indikován 1) v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s germinální a/nebo somatickou mBRCA1/2 mCRPC, u kterých došlo k progresi po předchozí léčbě zahrnující nový hormonální léčivý přípravek. 2) v kombinaci s abirateronem a prednisolone nebo prednisolone u dospělých pacientů s mCRPC, u nichž není klinicky indikována chemoterapie. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem k léčbě karcinomu vaječniku nebo v kombinaci s abirateronem a prednisolone nebo prednisolone u endokrinní léčby je 300 mg perorálně dvakrát denně (celková denní dávka 600 mg). Léčba pacientek s HGOC má být zahájena do 8 týdnů od podání poslední dávky režimu s deriváty platiny. Při použití v kombinaci s bevacizumabem je dávka bevacizumabu 15 mg/kg jednou za 3 týdny. Při použití v kombinaci s abirateronem je dávka abirateronu 1000 mg jednou denně. Abirateron má být podáván s prednisolone nebo prednisolone v dávce 5 mg perorálně dvakrát denně. V těchto případech si přečtěte úplnou informaci o přípravku pro bevacizumab nebo abirateron. **Délka podávání:** 1) V první linii léčby HGOC v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem je přípravek podáván do progresi onemocnění nebo do nepříjemné toxicity nebo po dobu až 2 let, pokud v tu dobu není onemocnění radiologicky prokázáno. V případě prokázání onemocnění po 2 letech z možného dalšího prospěchu z pokračující léčby mohou být pacientky léčeny déle než 2 roky. 2) V rámci monoterapie relabujícího HGOC lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinom prsu, metastazujícího adenokarcinom pankreatu a mCRPC má být přípravek podáván do progresi onemocnění nebo do nepříjemné toxicity. 3) V rámci léčby mCRPC má být přípravek v kombinaci s abirateronem a prednisolone nebo prednisolone podáván do progresi onemocnění nebo do nepříjemné toxicity. 4) V rámci adjuvantní léčby karcinomu prsu mají být pacienti léčeni po dobu až do 1 roku nebo do recidivy onemocnění nebo do nepříjemné toxicity, podle toho, co nastane dříve. **Úprava dávkování:** V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem a anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování. Doporučuje se snížit dávkování na 250 mg (jedna tableta 150 mg) dvakrát denně. Při potřebě dalšího snížení je doporučená dávka 200 mg dvakrát denně. Souběžné podávání silných a středně silných inhibitorů CYP3A se nedoporučuje. V případě nutného souběžného podání silných inhibitorů CYP3A je doporučeno dávku Lynparzy snížit na 100 mg dvakrát denně, při podávání středně silných inhibitorů pak na 150 mg dvakrát denně. Přípravek může být podáván pacientům s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) bez úpravy dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) je doporučená dávka přípravku 200 mg dvakrát denně. Použití přípravku a se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu renální nemoci (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min). Přípravek může být podáván pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater bez úpravy dávkování. Přípravek se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Hematologická toxicita: Pokud se rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krevní transfuze, léčba přípravkem má být přerušena a má být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML): Pokud existuje podezření na výskyt MDS/AML, má být pacient odeslán k hematologovi k dalšímu vyšetření, včetně analýzy kostní dřeně a odběru krve pro cytogenetické vyšetření. Pokud je vyšetřením potvrzena dlouhodobá hematologická toxicita, resp. potvrzen rozvoj MDS/AML, doporučuje se přerušit léčbu a pacient má být odpovídajícím způsobem léčen. Léčba přípravkem má být přerušena v případě, že je doporučeno nasadit další protinádorovou léčbu. Přípravek lze nemat podávat v kombinaci s jinou protinádorovou léčbou. **Jiní tromboembolické příhody:** Pacienty je třeba monitorovat pro klinické známky a příznaky žilní trombózy a plicní embolie a léčit je tak, jak je to z lékařského hlediska vhodné. Pneumonie: Pokud se u pacienta objeví nové nebo se zhorší stávající respirační příznaky nebo se objeví abnormality na radiologických snímcích, léčba má být přerušena a pacient by měl být okamžitě vyšetřen. Pokud je pneumonie potvrzena, léčba má být přerušena a pacient má být odpovídajícím způsobem léčen. Embryo/fetální toxicita: Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP), může olaparib podáván těhotným ženám způsobit poškození plodu. **Interakce:** Souběžné podávání olaparibu se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A se nedoporučuje, pokud je nutné, je třeba snížit dávku olaparibu (viz výše). Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A se nedoporučuje, neboť účinnost olaparibu může být zásadně snížena. V případě, že pacient užívající olaparib má být léčen inhibitory P-gp, je třeba pečlivě monitorovat nežádoucí účinky, případně je konigovat snížením dávky. Kombinace olaparibu s vakcínami nebo imunomodulátory nebyla studována. **Těhotenství a kojení:** Přípravek se nesmí podávat v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci. Ženy ve fertilním věku musí před zahájením léčby, v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po podání poslední dávky přípravku používat dvě spolehlivé metody antikoncepce. Účinnost hormonální antikoncepce může být při užívání olaparibu snížena, proto je třeba zvážit i dodatečnou nehoronální antikoncepci a pravidelné provádění těhotenských testů. Přípravek je kontraindikován u kojících žen, ženy by neměly kojit ještě měsíc po poslední dávce přípravku. **Nežádoucí účinky:** Léčba přípravkem byla provázena nežádoucími účinky nejčastěji mírné nebo střední závažnosti (CTCAE 1 nebo 2), které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v klinických studiích u pacientů užívajících přípravek v monoterapii ($\geq 10\%$) byly nauzea, únava/asten, anémie, zvracení, průjem, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, neutropenie, dysgeuzie, kašel, leukopenie, závrať, dyspnoe a dyspepsie. K častým nežádoucím účinkům patřily lymfopenie, trombocytopenie, stomatitida, bolest v epigastriu, vyrážka, zvýšený kreatinin v krvi a žilní tromboembolismus. Jako méně časté byly zaznamenány myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie, hypersenzitivita, dermatitida a zvětšení středního objemu erytrocytů. Jestliže se přípravek používá v kombinaci s bevacizumabem k léčbě ovariálního karcinomu nebo v kombinaci s abirateronem a prednisolone nebo prednisolone k léčbě karcinomu prostaty, bezpečnostní profil přípravku se obvykle shoduje s bezpečnostním profilem jednotlivých terapií. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Balení přípravku:** Velikost balení: 56 potahovaných tablet (7 blisterů). **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/959/002, EU/1/14/959/004. **Datum revize textu SPC:** 10.05.2023. **Referenční číslo dokumentu:** 10052023API. **Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.** Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění: 1. u pacientek s karcinomem vaječniku v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientek s mutovaným BRCA1/2 (stadium III a IV podle FIGO) (zárodečná a/nebo somatická mutace) pokročilým high-grade epitelovým karcinomem vaječniku, jevcovou nebo primárně peritoneálním karcinomem citlivým k platině, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině. 2. v monoterapii k léčbě dospělých pacientek s diagnózou HER2-negativního lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinom prsu s pozitivní zárodečnou (germinální) mutací BRCA1/2, které dosud nebyly léčené chemoterapií pro metastazující nebo pokročilé onemocnění. U ostatních registrovaných indikací přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobnosti k úhradě přípravku naleznete na www.sukl.cz. Předtím, než přípravek předepíše, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. Registrovaná ochranná známka LYNPARZA je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2022

karcinomu prsu, byla studie TNT, kde bylo 376 patientek s TNBC randomizováno do ramene s CBDCA nebo s docetaxelem; v případě progresu byl povolen crossover. Patientky s mutací v genu BRCA1/2 dosáhly v rameni s CBDCA vyšší odpovědi (68 % vs. 33 %) a delšího PFS (6,8 vs. 4,4 měsíce), ale rozdíl v přežití nebyl zaznamenán (16).

PARP inhibitory a nádory s mutací v genu BRCA1/2

Další z léků, které jsou nově u nádorů spojených s mutací v genu BRCA1/2, využívány, patří do skupiny cílených preparátů – jedná se o PARP inhibitory. Schválení FDA a EMA pro klinickou praxi u karcinomu prsu mají zatím pouze olaparib a talazoparib (17).

Randomizovaná studie fáze III OlympiAD srovnávala olaparib s CHT dle výběru ošetřujícího lékaře (kapecitabin, vinorelbin, nebo eribulin) u HER2 negativních patientek s BRCA1/2 mutací, které byly předlčeny 1–2 liniemi CHT. Olaparib byl efektivnější v PFS (7,0 vs. 4,2 měsíce; $p < 0,001$). V celkovém přežití nebyl rozdíl statisticky významný: medián OS 19,3 měsíců ve skupině s olaparibem versus 17,1 měsíců ve skupině s CHT (HR 0,90; 95% CI 0,66–1,23; $p = 0,513$) (18).

U talazoparibu byla také prokázána efektivita u metastatického HER2 – karcinomu prsu u patientek s BRCA1/2 mutací. V podobně designované studii fáze III EMBRACA byla srovnávána efektivita talazoparibu s CHT dle volby lékaře (capecitabin, eribulin, gemcitabin nebo vinorelbin) u 431 patientek. Talazoparib signifikantně prodloužil PFS – 8,6 měsíce vs. 5,6 měsíce, (HR 0,542; $p < 0,001$). Stejně jako ve studii OlympiAD, nebylo ani ve studii EMBRACA prokázáno delší přežití v rameni s talazoparibem – medián byl 19,3 měsíců versus 19,5 měsíců (19).

Nově lze v klinické praxi uplatnit podání olaparibu i v adjuvanci na základě klinické studie OlympiA, kde bylo 1 836 patientek po ukončení standardní adjuvanční terapie randomizováno do ramene s placebem nebo do ramene s olaparibem. Prokázán byl benefit 3letého přežití bez přítomnosti invazivní nemoci (iDFS) 85,9 % vs. 77,1 % (HR 0,58; $p < 0,001$) a přežití bez vzdáleného relapsu (DDFS) 87,5 % vs. 80,4 %, $p < 0,001$. U patientek v úvodu léčených chirurgií u TNBC mohly být

zařazeny patientky s nádorem větším než 2 cm nebo s pozitivními axilárními uzlinami; u luminálních nádorů musely mít více než 4 pozitivní axilární uzliny. U žen léčených v neoadjuvanci musely mít u TNBC reziduální nález onemocnění u TNBC; u HR pozitivního nádoru musely mít reziduální onemocnění s CPS + EG skóre ≥ 3 (20).

Hormonoterapie a germinální mutace BRCA1/2 genu

Přítomnost mutace BRCA1/2 genu je spojena s vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu stejně tak i vzniku kontralaterálního karcinomu prsu (CRC). Předchozí práce naznačují, že Tamoxifen redukuje riziko vzniku CRC u nosiček mutací v genu BRCA1/2. Jestli lze prokázat efekt i u inhibitorů aromatáz, na to se snažili najít odpověď američtí autoři, kteří retrospektivně zpracovali soubor 935 žen (53 žen s BRCA1 a 94 s BRCA2 mutací) z let 2004–2014, které byly léčeny hormonoterapií (HT) pro HR pozitivní karcinom prsu. 72 % patientek bylo léčeno tamoxifenem a 43 % inhibitorem aromatázy. Kontralaterální karcinom prsu se objevil u 10 % žen s mutací v BRCA1/2 genu a u 6,5 % žen se sporadickým karcinomem prsu. U inhibitorů aromatázy byla prokázána statisticky signifikantní redukce rizika CRC (HR 0,44, $p = 0,004$) bez ohledu na BRCA status. Tamoxifen neredukoval riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu (21).

Imunoterapie a nádory s mutací v genu BRCA1/2

Data prakticky nejsou k dispozici – nejen pro mladé patientky s mutací, ale pro všechny nádory spojené s mutací v genu BRCA1/2. O pembrolizumabu nelze dohledat žádná data. Velmi limitovaná informace existuje u atezolizumabu ze studie IMPASSION 130, kde bylo zařazeno 89 (14 %) patientek s mutací BRCA1/2, z toho u 45 z nich byla prokázána současně i PD-L1 pozitivita. Patientky s PD-L1 pozitivními nádory mají benefit z podání atezolizumabu (v PFS HR 95% CI 0,45; u OS HR 0,87) (22).

Inhibitory CDK 4/6 a nádory s mutací BRCA1 a BRCA2

Informace pochází z „real world“ dat, která byla publikována v roce 2021. Jedná

se o zpracování údajů z databáze Flatiron Health z let 2013–2018. Z celkového počtu 2 968 patientek s karcinomem prsu byla BRCA1/2 mutace vyšetřena u 859 a z nich byla u 85 patientek (9,9 %) potvrzena. Patientky s mutací byly léčeny v 1. až 3. linii pro MBC v kombinaci s letrozolem nebo fulvestrantem. Nejvíce z nich bylo léčeno palbociklibem, ale podávány byly i ostatní CDK 4/6 inhibitory. Patientky ve skupině s BRCA1/2 mutací měly statisticky nesignifikantní kratší TFST než patientky s BRCA wt (HR 1,24; 95% CI 0,96–1,59). Celkové přežití bylo signifikantně kratší u germinální BRCA1/2 mutace ve srovnání se sporadickými nádory (HR 1,50; 95% CI 1,06–2,14) (23, 24). Znovu i tady nelze dohledat data s ohledem na věk.

Jak tedy přistupovat k systémové terapii

Jak tedy přistupovat k systémové terapii geneticky podmíněného karcinomu prsu v každodenní klinické praxi?

Studie prokazují vysokou chemosenzitivitu germinálně podmíněných nádorů s mutací v genu BRCA1/2. Byla zde prokázána vysoká efektivita platinových derivátů.

U metastatického TNBC je v současné době potřeba došetření PD-L1 statutu, protože při PD-L1 pozitivitě lze patientkám nabídnout v 1. linii pro metastatické onemocnění kombinaci imunoterapie s CHT nebo olaparib u přítomnosti mutace v genu BRCA1/2. Konkrétní léčba se odvíjí od rozsahu onemocnění a s tím spojených klinických symptomů a PDL-1 statutu. V neoadjuvanci lze TNBC u BRCA1/2 nosiček léčit stejně jako sporadický TNBC tzn. CHT založenou na antracyklinech, taxanech a CBDCA spolu s pembrolizumabem.

V adjuvanci data podporující podání platiny nejsou, lze to zvažovat ve výjimečných situacích, např. u patientek, kde nelze podat antracyklin, popř. u patientek s HER2 pozitivním nádorem, kdy lze zvolit režim TCH (docetaxel/CBDCA/trastuzumab). U nádorů se HR+ by měla být zvažována standardní CHT. U drobných nádorů I. klinického stadia při mutaci v genu BRCA1 je vhodné zvažovat CHT již i u velikosti nádorů pT1b. Podání CHT i u velmi malých nádorů podporují data

z retrospektivních analýz z roku 2014, kde pacientky léčené CHT u pT1b a pT1c především SR – měly při mediánu sledování téměř 15 let – lepší přežití ve srovnání s pacientkami, u kterých CHT nebyla podána.

Co se týká podání HT, nejsou k dispozici specifická data, která by podporovala podání určitého preparátu u určitého subtypu nádoru, proto platí pro podání HT stejná doporučení jako u sporadického karcinomu prsu. U metastatických lumenálních nádorů je terapie v úvodních liniích stejná jako u nádorů bez prokázané mutace BRCA1/2 bez ohledu na kratší celkové přežití u CDK4/6 inhibitorů. Součástí léčebného algoritmu je podání PARP inhibitoru.

PARP inhibitory – olaparib a talazoparib v monoterapii lze podat u metastatického, HER2 negativního nádoru prsu u pacientek předléčených HT, bez předléčení CHT – na základě dat z klinické studie OlympiAD u olaparibu

a na základě klinické studie EMBRACA u talazoparibu. Nově je možno nabídnout olaparib dle výsledků klinické studie OlympiA i pacientkám s HER2 negativním nádorem v adjuvanci po ukončení standardní adjuvantní CHT a RT.

Závěr

Benefit podání platinového derivátu by měl být zvažován ve světle vyšší chemosenzitivity těchto nádorů a vyšší toxicity platinových derivátů. Hledání prediktivních markerů nám snad do budoucna pomůže lépe identifikovat skupinu pacientek, u kterých by podání platiny zásadně ovlivnilo léčebný efekt i za cenu vyšší toxicity. Novým standardem je podání PARP inhibitorů – olaparibu nejen u metastatického HER2 negativního karcinomu prsu, ale nově i v adjuvantním podání. Nelze opominout u mladých pacientek především s mutací v genu BRCA1

i jejich vyšší riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu, karcinomu ovaria a jiných malignit. Je vhodné zvážit vždy prognózu pacientky a v tomto kontextu, případně řešit i preventivní operační výkon ve smyslu preventivní bilaterální totální mastektomie a preventivní gynekologické operace. U nádorů spojených s jinými mutacemi jsou pouze limitovaná data pro PARP inhibitory u mutace PALB2, ale běží klinické studie zkoumající PARP inhibitory i u jiných mutací. Snad nám blízká budoucnost přinese podrobnější informace týkající se mladých pacientek s germinálně podmíněným karcinomem prsu, neboť těch je opravdu velmi málo. Pro léčbu mladých pacientek s karcinomem prsu s mutací v genu BRCA1/2 platí stejná doporučení jako pro sporadické nádory u mladých žen. Výjimkou je pouze podání PARP inhibitorů.

LITERATURA

1. Baretta Z, Mosellin S, Goldin E, et al. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016;95(40):e4975. doi: 10.1097/MD.0000000000004975.
2. Bhattacharyya A, Ear US, Koller BH, et al. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. *J Biol Chem*. 2000;275(31):23899-903. doi: 10.1074/jbc.C000276200.
3. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA station and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):169-180. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4.
4. Zhu JW, Charkhchi P, Adekunle S, et al. What is known about breast cancer in young women? *Cancers*. 2023;15:1917.
5. Lambertini M, Ceppi M, Hamy AS, et al. Clinical behavior and outcomes of breast cancer in young women with germline BRCA pathogenic variants *Breast cancer*. 2021;7:16.
6. Guzmán-Arocho YD, Rosenberg SM, Garber JE, et al. Clinicopathological features and BRCA1 and BRCA2 mutation status in a prospective cohort of young women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2022;126(2):302-309.
7. Halpern N, Sonnenblick A, Uziely B, et al. Oncotype-DX recurrence score among BRCA1/2 germline station carriers with hormone receptors positive breast cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(9):2145-2149. doi: 10.1002/ijc.30616.
8. Lewin R, Sulkes A, Shochat T, et al. Oncotype – DX recurrence score distribution in breast cancer patients with BRCA1/2 mutations. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(3):511-6. doi: 10.1007/s10549-016-3836-6.
9. Davey MG, Richard V, Lowery AJ, et al. Oncotype DX Recurrence Score in BRCA mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2021 Sep;154:209-216. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.032. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34284256.
10. Narod SA, Metcalfe K, Lynch HT, et al. Should all BRCA1 mutation carriers with stage I breast cancer receive chemotherapy? *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(1):273-9. doi: 10.1007/s10549-013-2429-x.
11. van Barele M, Rieborn A, Heemskerk G, et al. Survival of BRCA1/BRCA2 associated pT1 breast cancer patients, a cohort study. *Breast Cancer Res and Treat*. 2022;194:159-170.
12. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al. Germline station status, pathological complete response and disease-free survival in triple-negative breast cancer. Secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1378-1385. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1007.
13. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess)? A randomised, phase 3 trial *Lancet Oncol*. 2018;19(4):497-509. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6.
14. Tung N, Barun E, Hacker MR, et al. TBCRC 031: Randomized phase II study of neoadjuvant cisplatin versus doxorubicin – cyclophosphamide in germline BRCA carriers with HER-2 negative breast cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1539-1548.
15. Byrski T, Dent R, Blecharz P, et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patient with BRCA1 positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2012;14(4):R110. doi: 10.1186/bcr3231.
16. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628-637. doi: 10.1038/s41591-018-0009-7.
17. Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A, et al. High sensitivity of BRCA1-deficient malignant tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(44):17079-84. doi: 10.1073/pnas.0806092105.
18. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA station and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558-566. doi: 10.1093/annonc/mdz012.
19. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1526-1535. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098.
20. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215.
21. Shafae MN, Goutsouliak K, Lin H, et al. Aromatase inhibitors and contralateral breast cancer in BRCA mutation carriers. *Breast Cancer Res and Treat*. 2022;196:143-152.
22. Emens. SABCS 2018, abstrakt GS1.04.
23. Samstein RM, Krishna Ch, Ma X, et al. Mutations in BRCA1 and BRCA2 differentially affect the tumor environment and response to checkpoint blockade immunotherapy. *Nat Cancer*. 2021;1(12):1188-1203.

Specifika léčby HER2 pozitivního karcinomu prsu u mladých patientek

Miloš Holánek

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

HER2 pozitivní nádory jsou agresivním podtypem karcinomu prsu a vyžadují komplexní onkologickou léčbu. U patientek s časným onemocněním se snažíme o dosažení dlouhodobé remise onemocnění, u patientek s metastatickým onemocněním je cílem léčby dosažení dlouhodobé kontroly onemocnění, prodloužení celkového přežití pacientky a ovlivnění symptomů onemocnění s cílem zlepšení kvality života.

Léčba mladých patientek s karcinomem prsu je v mnoha ohledech specifická. U této podskupiny patientek jsou častěji diagnostikovány agresivní podtypy, pokročilejší onemocnění, nádory vyššího gradu s nižší expresí steroidních receptorů. Více zastoupeny jsou hereditárně podmíněné karcinomy, diskutována je problematika zachování fertility, samostatnou kapitolou je léčba patientek gravidních a patientek v laktaci. V rámci chirurgických výkonů je řešena otázka rekonstrukčních výkonů. Co se systémové léčby týče, mladé patientky jsou vzhledem k odlišnému zastoupení jednotlivých podtypů karcinomu prsu a pokročilejším stádiím onemocnění více léčeny neoadjuvantní terapií, častěji volíme intenzifikaci léčby, např. v podobě dose-dense režimů. V rámci adjuvantní hormonální léčby je u mladých patientek v indikovaných případech volena hormonální léčba v kombinaci s ovariální supresí.

Léčba mladých patientek s HER2 pozitivním onemocněním vychází ve většině případů ze stejných doporučení jako léčba ostatních patientek s karcinomem prsu. V klinické praxi se však vyskytují určitá specifika, která budou diskutována v rámci tohoto článku. Zásadní je indikace jednotlivých diagnostických a léčebných postupů v rámci multidisciplinárního týmu, jedině tak lze dosáhnout nejlepších výsledků.

Klíčová slova: karcinom prsu, HER2 receptor, anti-HER2 terapie, mladé patientky, neoadjuvantní terapie, adjuvantní terapie, metastatické onemocnění, trastuzumab.

Treatment issues of HER2 positive breast cancer in adult young patients

HER2-positive cancer is an aggressive subtype of breast tumors and requires complex oncological treatment. In patients with early-stage disease, the goal is to achieve long-term remission of the disease, while in patients with metastatic disease, the goal of treatment is to achieve long-term disease control, prolong overall survival and influence disease symptoms to improve quality of life. The treatment of adult young breast cancer patients is specific in many ways. This subset of patients is more likely to be diagnosed with aggressive subtypes, more advanced diseases, and higher-grade tumors with lower steroid receptor expression. Hereditary carcinomas are more represented, the issue of fertility preservation is discussed, and the treatment of pregnant and lactating patients is a separate chapter. In the context of surgical procedures, the issue of reconstructive procedures is addressed. As far as systemic treatment is concerned, adult young patients are more often treated with neoadjuvant therapy due to the different representation of individual subtypes of breast cancer and more advanced stages of the disease; more often we choose intensification of treatment, e.g. in the form of dose-dense regimens. In the context of adjuvant hormonal therapy, hormone therapy combined with ovarian suppression is chosen in young patients when indicated. The treatment of young patients with HER2-positive disease is in most cases based on the same guidelines as for other breast cancer patients. However, some specificities in clinical practice will be discussed in the context of this article. The indication of the different diagnostic and therapeutic procedures within a multidisciplinary team is essential, as this is the only way to achieve the best results.

Key words: breast cancer, HER2 receptor, anti-HER2 therapy, adult young patients, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, metastatic disease, trastuzumab.

MUDr. Miloš Holánek, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

holanek@mou.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(3):150-156

Článek přijat redakcí: 15. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 23. 5. 2023

**POKUD JDE O RIZIKO
NÁVRATU RAKOVINY PRSU,
CHCE VEŠKEROU OCHRANU,
KTEROU MŮŽE ZÍSKAT.**

NERLYNX® je indikován k prodloužené adjuvantní léčbě dospělých pacientů s karcinomem prsu v časném stadiu pozitivním na hormonální receptory s nadměrnou expresí/amplifikací HER2, kteří dokončili adjuvantní léčbu založenou na trastuzumabu před méně než jedním rokem.¹

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Nerlynx 40 mg potahované tablety

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku (dále jen SPC), bod 4.8.

SLOŽENÍ: Jedna potahovaná tableta obsahuje neratinibi males odpovídající neratinibum 40 mg. Úplný seznam pomocných látek viz SPC, bod 6.1. **INDIKACE:** Přípravek Nerlynx je indikován k prodloužené adjuvantní léčbě dospělých pacientů s karcinomem prsu v časném stadiu pozitivním na hormonální receptory s nadměrnou expresí/amplifikací HER2, kteří dokončili adjuvantní léčbu založenou na trastuzumabu před méně než jedním rokem. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Léčbu přípravkem Nerlynx má zahájit a má na ni dohlížet lékař se zkušenostmi s podáváním protinádorových léčivých přípravků. Doporučená dávka přípravku Nerlynx je 240 mg (šest 40 mg tablet) užívaných perorálně jednou denně, a to nepřetržitě po dobu jednoho roku. Přípravek Nerlynx se má užívat s jídlem, pokud možno ráno. Pacienti mají léčbu zahájit během 1 roku od dokončení léčby trastuzumabem. Situace vyžadující úpravu dávky jsou popsány v SPC 4.2. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v SPC, souběžné podávání s jinými přípravky, viz SPC bod 4.3. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Během léčby přípravkem Nerlynx byl hlášen průjem (viz body 4.2 a 4.8). Průjem může být těžký a spojený s dehydratací. Při podávání těhotným ženám může neratinib způsobit poškození plodu (viz SPC bod 4.6). Další informace o upozorněních a opatřeních týkajících se léčby viz SPC bod 4.4. **INTERAKCE:** Neratinib je primárně metabolizován prostřednictvím CYP3A4 a je substrátem P-gp. Při souběžném užívání s jinými silnými induktory CYP3A4/P-gp je signifikantně snížena expozice neratinibu, proto je kontraindikováno souběžné užívání neratinibu a silných induktorů CYP3A4/P-gp (např.: fenytoin, karbamazepin, rifampicin nebo rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou). Při souběžném užívání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4/P-gp je signifikantně zvýšena systémová expozice neratinibu; proto se souběžné podání nedoporučuje. Podrobněji viz SPC. Účinek jiné léčby na neratinib viz SPC bod 4.5. Souběžnému podávání neratinibu s grapefrutem nebo granátovým jablkem nebo džusem obsahujícím grapefruit/granátová jablka je třeba se vyhnout. Podrobněji viz SPC bod 4.4 a 4.5. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Uvádíme velmi časté: snížená chuť k jídlu, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, stomatitida, vyrážka, svalové spazmy a únava. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/ nahlasit nežádoucí účinek, podrobněji viz SPC, bod 4.8. Aktualizace výsledků klinické studie, viz bod 5.1. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Médicament, Les Cauquillous, Lavaur, France. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A):** EU/1/18/1311/001; velikost balení – lahvička 180 tablet. **DATUM REVIZE TEXTU:** 10. 11. 2022. Před předepsáním přípravku se seznáme s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky www.ema.europa.eu nebo na adrese: Pierre Fabre Médicament s.r.o., Kolbenova 1021/9, 190 00 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24h/7d: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com. **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Lék je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Úvod

HER2 pozitivní karcinom prsu je charakterizován overexpresí HER2 receptoru (human epidermal growth factor receptor 2) na povrchu nádorových buněk karcinomu prsu, která je podmíněna amplifikací *HER2* genu na 17. chromozomu (17q12). Mezi ostatními podtypy (luminální A, luminální B HER2 negativní, triple negativní) zaujímá přibližně 15 %. Charakteristický je svou agresivitou spojenou s tendencí k časně diseminaci onemocnění i v případě malých tumorů, nižší expresí steroidních receptorů, vysokou proliferací, vyšší pravděpodobností k metastazování do centrálního nervového systému (CNS) a viscerálních orgánů a dle některých prací nižší odpovědí na hormonální terapii, protože HER2 overexprese je jedním z potencionálních mechanismů hormonální rezistence. Po aktivaci HER2 receptoru, ke které dochází dimerizací, a to jak za vzniku homodimerů, tak i heterodimerů s jinými receptory, dojde cestou intracelulárních signálních drah (PI3K-AKT-mTOR, RAS-RAF-MEK-MAPK atd.) ke stimulaci buněčného cyklu, proliferace a inhibici apoptózy, což vede k růstu nádorového onemocnění. Jedním z dalších možných způsobů aktivace HER2 receptoru je odštěpení jeho extracelulární části s aktivací části intracelulární. Dostupné anti-HER2 preparáty cíleně blokují jak extracelulární části HER2 receptoru (monoklonální protilátky), tak i intracelulární tyrozinkinázové domény pomocí tyrozinkinázových inhibitorů (TKI). Díky moderní anti-HER2 terapii bylo dosaženo značného zlepšení léčebných výsledků, pacientky s HER2 pozitivním karcinomem mají v současné době prognózu stejnou, ne-li lepší než pacientky s karcinomem HER2 negativními. Cílená anti-HER2 léčba je v současné době standardní součástí jak neoadjuvantní a adjuvantní terapie, tak i léčby metastatického karcinomu prsu.

Epidemiologie karcinomu prsu u mladých pacientek

Karcinom prsu je nejčastějším nádorovým onemocněním žen s neustále rostoucí incidencí, přičemž mortalita v posledních letech stagnuje či jeví mírně klesající trend. Důvodem stagnující mortality při rostoucí incidenci karcinomu prsu je fungující screening se zachytem časných stadií onemocnění

a neustále se zlepšující možnosti diagnostiky a léčby karcinomu prsu. Ve skupině pacientek do 44 let je patrný poměrně strmý nárůst incidence od roku 2000, v roce 2021 byla incidence 30,71/100 000 a mortalita 3,68/100 000 (1), jak je zobrazeno na Obr. 1.

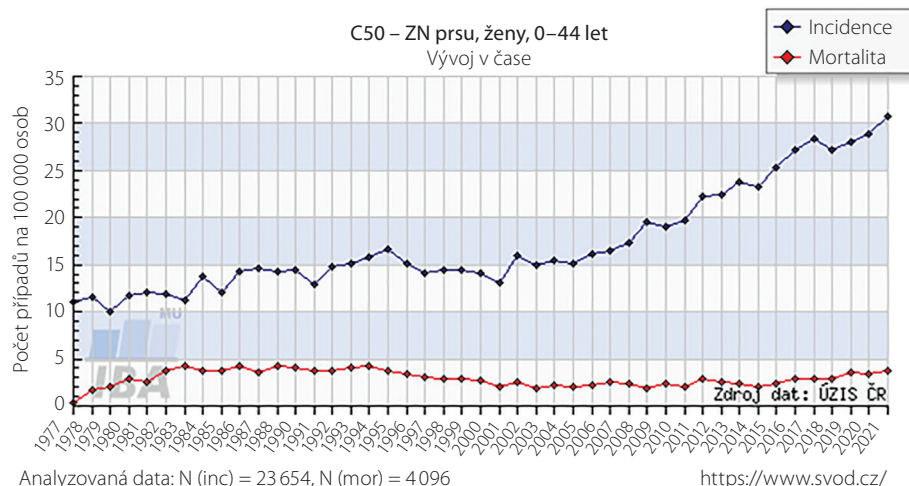
Vzhledem k tomu, že je pravidelné screeningové vyšetření prováděno od 45 let věku, je většina nově diagnostikovaných karcinomů mladých pacientek zjištěna v klinicky symptomatickém stadiu (hmatný nález v prsu nebo axile, kožní změny, palpační citlivost, mastodynne atd.). Pacientky mladší 45 let mají závažnější prognózu než pacientky starší (2), častěji jsou u nich diagnostikovány karcinomy pokročilejšího stadia, karcinomy HER2 pozitivní a triple-negativní (3). Karcinomy prsu u mladých pacientek jsou také charakteristické menší expresí steroidních receptorů a bývají ve většině případů vysokého gradu. Pacientkám do 45 let by mělo být nabídnuto provedení genetického testování k vyloučení nebo potvrzení hereditárního karcinomu prsu. Přibližně 40 % pacientek s triple-negativním karcinomem, které jsou mladší 40 let, jsou nosičky *BRCA1/2* mutace (4). HER2 pozitivní karcinom je asociován s *BRCA* mutací méně častěji než triple-negativní karcinom, pokud je mutace přítomna, tak se většinou jedná o *BRCA2* mutaci.

Specifika léčby karcinomem prsu u mladých pacientek

Léčba mladých pacientek s karcinomem prsu by měla být soustředěna do onkologických center, kde je možné nabídnout veškeré modality moderní onkologické léčby.

Diagnostický a léčebný postup by měl být u každé pacientky diskutován v rámci multiborové komise. Před zahájením onkologické léčby je nutné s pacientkou probrat možnosti zachování fertility. Ovariální selhání je jedním z možných důsledků protinádorové terapie. Jednou z možností zachování fertility je kryoprezervace oocytů, která je provedena před zahájením léčby, pokud je to vzhledem k rozsahu onemocnění a jeho agresivitě možné. Další metodou je ochrana ovariální funkce pomocí LH-RH analog, která jsou podávána v průběhu neoadjuvantní a/nebo adjuvantní léčby. Aplikace LH-RH analog vede k signifikantnímu snížení rizika ovariálního selhání (5). Před zahájením léčby by mělo být součástí laboratorního vyšetření i stanovení hladin choriového gonadotropinu (human chorionic gonadotropin, hCG) k vyloučení gravidity. Pokud je onemocnění diagnostikováno v graviditě, tak se léčba odvíjí dle pokročilosti gravidity a termínu porodu. Od 2. trimestru lze podávat protinádorovou léčbu, standardně jsou podávány antracykliny, lze podat taxany, anti-HER2 léčba je kontraindikována vzhledem k riziku vzniku oligohydramnion nebo abhydramnion (6). Hormonální terapie je v průběhu gravidity kontraindikována, stejně jako radioterapie. Pokud je to možné, je vhodné porod předčasně neindukovat. Obecně je žádoucí léčbu gravidních pacientek soustředit do vysoce specializovaných center. Všem mladým pacientkám by měla být nabídnuta genetická konzultace, jak bylo zmíněno výše. Co se chirurgického výkonu a jeho rozsahu týče, je vhodné, pokud to situace dovoluje, s předstihem diskutovat možnosti chirurgické

Obr. 1. Incidence a mortalita karcinomu prsu u žen do 44 let (1)



ho výkonu, jeho načasování, rozsah a způsob provedení. U mladých patientek jsou častěji prováděny rekonstrukční výkony, oboustranné výkony (vzhledem k větší frekvenci *BRCA* mutací) a rekonstrukční výkony v jedné době. Na prvním místě by však mělo být vždy zachování onkologické radikality a provedení takového výkonu, který je z onkologického hlediska indikován.

Léčba HER2 pozitivního karcinomu prsu u mladých patientek

Léčba mladých patientek s HER2 pozitivním onemocněním vychází ze stejných léčebných doporučení jako léčba starších patientek s tímto podtypem onemocnění. Všechny patientky s overexpresí HER2 receptoru na povrchu nádorových buněk nebo amplifikací *HER2* genu by měly být léčeny anti-HER2 terapií, pokud k ní není jednoznačná kontraindikace. Léčba trastuzumabem je spojena se snížením rizika recidivy onemocnění u patientek s časným karcinomem prsu (nejčastěji hodnoceným pomocí parametru disease-free survival, DFS) a zlepšení přežití bez známek progresu onemocnění (progression-free survival, PFS) u patientek s metastatickým onemocněním, dosaženo bylo i signifikantního zlepšení celkového přežití (overall survival, OS) (7–14). Zavedením dalších preparátů do léčebného algoritmu časného i metastatického onemocnění, jakými jsou pertuzumab (15–17), T-DM1 (18, 19), neratinib (20), lapatinib (21) a trastuzumab-deruxtecan (22), bylo dosaženo dalšího zlepšení těchto parametrů dlouhodobé léčebné odpovědi. Mladé patientky s HER2 pozitivním karcinomem profitují z anti-HER2 terapie stejným způsobem jako patientky starší (23). Nižší věk patientek byl signifikantně asociován se zvýšeným rizikem mortality u patientek s hormonálně dependentními karcinomy nízkého gradu, ne však u patientek HER2 pozitivních a s triple negativními karcinomy.

Léčebný algoritmus časného HER2 pozitivního karcinomu prsu

Mladé patientky s rozsahem onemocnění v prsu < 2 cm jsou ve většině případů indikovány k provedení primárního operačního výkonu. V rámci léčby adjuvantní je standard-

ně podávána terapie založená na sekvenci antracyklinového režimu a taxanu s trastuzumabem. Délka podávání trastuzumabu je ve většině případů jeden rok. U patientek s malými HER2 pozitivními tumory, spíše s expresí steroidních receptorů, je možné zvolit deeskalaci v rámci adjuvantní terapie s vynecháním antracyklinového režimu. Podání adjuvantní paklitaxelu s trastuzumabem je spojeno s velice dobrými léčebnými výsledky (24). U mladých patientek s rozsahem postižení v prsu ≥ 2 cm nebo u patientek s uzlinovým postižením je preferováno podání neoadjuvantní terapie. Standardem je sekvence antracyklinového režimu a taxanu s trastuzumabem. Podávání anti-HER2 terapie v neoadjuvanci je spojeno s vyšší pravděpodobností dosažení patologické kompletní remise (pCR), která je charakterizována jako kompletní vymizení invazivního karcinomu z prsu a spádových lymfatických uzlin (14). Dosažení pCR je asociováno se zlepšením dlouhodobých ukazatelů léčebné odpovědi (DFS, OS) a lze ji použít jako surogátní marker pro tyto parametry (25). U patientek s uzlinovým postižením je možná intenzifikace terapie pomocí duální anti-HER2 terapie (kombinace pertuzumabu s trastuzumabem) podávané s chemoterapií. Duální anti-HER2 terapie vede k dalšímu zlepšení léčebné odpovědi (vyšší pravděpodobnost dosažení pCR, zlepšení DFS) (16). Další možností intenzifikace neoadjuvantní terapie je podání dávkově-denzních režimů, které jsou spojeny s vyšší pravděpodobností dosažení pCR a se zlepšením parametru DFS a OS (26–28). V rámci neoadjuvantní terapie lze podat i neantracyklinové režimy v kombinaci s trastuzumabem nebo trastuzumabem a pertuzumabem (29). Dle efektu neoadjuvantní terapie je volen další postup v rámci léčby adjuvantní. U patientek, které dosáhly pCR, je indikováno pokračování v anti-HER2 terapii na celkovou dobu jednoho roku, přičemž je volena stejná terapie, jako v neoadjuvanci (trastuzumab nebo duální anti-HER2 terapie). U patientek s reziduálním postižením v prsu a/ nebo axile je doporučena léčba T-DM1, která výrazným způsobem redukuje riziko relapsu onemocnění ve srovnání s trastuzumabem (19). U patientek s reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii, s uzlinovým postižením a u patientek s hormonálně depen-

dentním onemocněním lze zvolit prodloužení adjuvantní anti-HER2 terapie neratinibem. Neratinib, tyrosinkinázový inhibitor blokující tyrosinkinázovou aktivitu intracelulární domény HER2 receptoru, je podáván po dobu jednoho roku po standardním ročním podávání trastuzumabu. Tato léčba vede ke zlepšení v parametru DFS (30). Standardní součástí adjuvantní terapie u patientek s hormonálně dependentním onemocněním je hormonální léčba. U mladých patientek je volen tamoxifen nebo kombinace LH-RH analog a tamoxifenu nebo IA, dle rizikových faktorů relapsu onemocnění a předpokládaného benefitu z adjuvantní terapie. Možnosti deeskalace a eskalace anti-HER2 terapie u patientek s časným karcinomem prsu jsou tedy obdobné jako u ostatních patientek:

1. Deeskalace terapie

- vynechání antracyklinového režimu u patientek s malým rozsahem postižení v prsu (studie APT)
- doba podání anti-HER2 terapie standardně jeden rok, kratší schémata nejsou standardně u mladých patientek používána, přísně individuálně
- použití neantracyklinového režimu (PTX + CBDCA) v kombinaci s trastuzumabem nebo duální anti-HER2 terapií (studie TRAIN a TRAIN2), není však deeskalací v pravém slova smyslu

2. Eskalace terapie

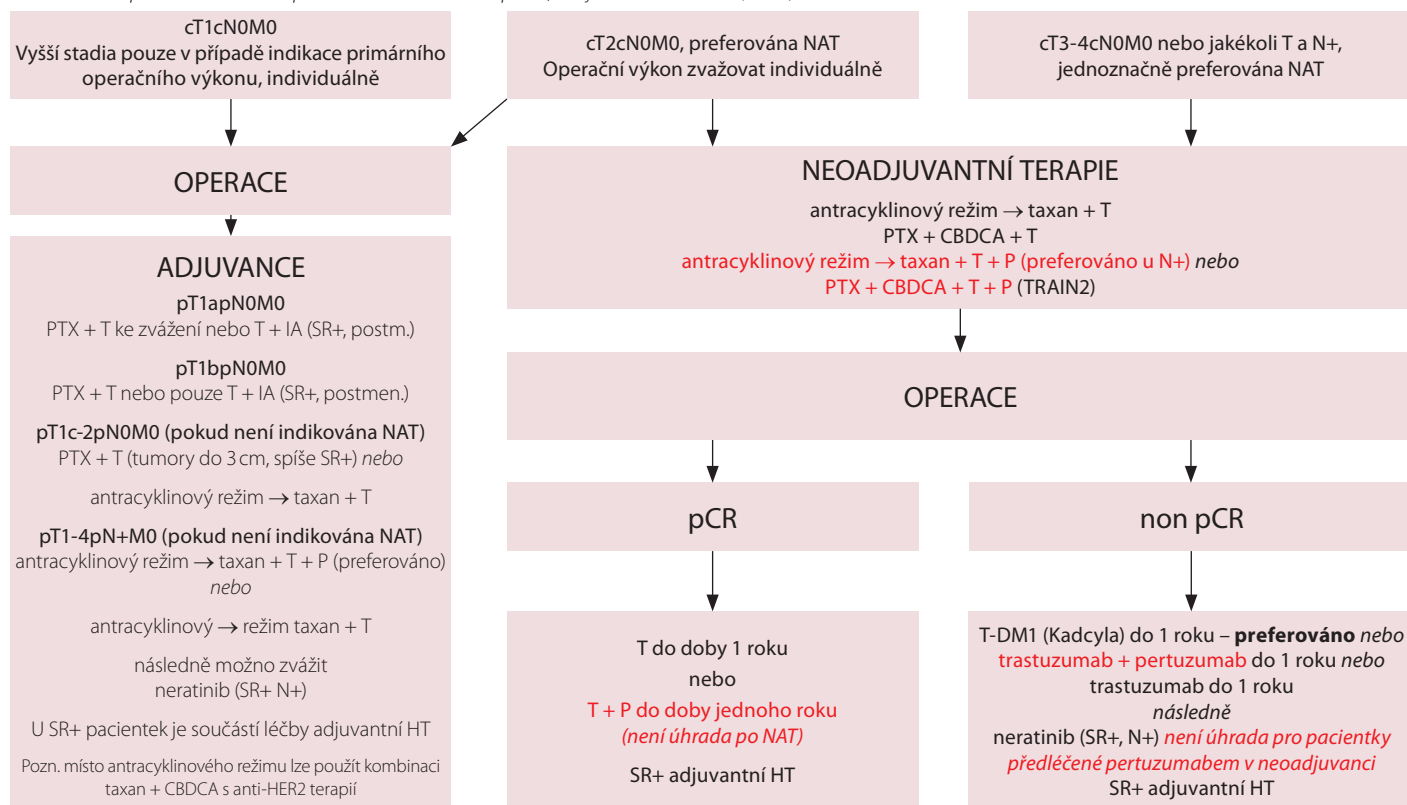
- duální anti-HER2 terapie (v rámci neoadjuvantní i adjuvantní terapie) u patientek s uzlinovým postižením
- terapie T-DM1 u patientek s reziduálním postižením po neoadjuvanci
- terapie neratinibem u patientek hormonálně dependentní, s uzlinovým postižením nebo reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii

Podrobně je algoritmus léčby u patientek s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu zobrazen na Obr. 2.

Léčebný algoritmus metastatického HER2 pozitivního karcinomu prsu

K hlavním faktorům, které ovlivňují volbu konkrétního preparátu, patří klinický stav patientky, typ léčby a léčebná odpověď v rámci

Obr. 2. Terapie časného HER2 pozitivního karcinomu prsu (zdroj: Modrá kniha ČOS; 2023)



T – trastuzumab, IA – inhibitor aromatázy, PTX – paklitaxel, CBDCA – karboplatina, SR+ – steroidní receptory pozitivní, P – pertuzumab, N+ – uzlinové postižení, HT – hormonální terapie, pCR – patologická kompletní remise, NAT – neoadjuvantní terapie, postmen. – postmenopauzální stav

neoadjuvantní nebo adjuvantní terapie, zda již pacientka byla pro metastatické onemocnění léčena a s jakým efektem a které konkrétní preparáty již byly použity. Důležitým faktorem je samozřejmě charakter a rozsah metastatického onemocnění. Věk pacientky by neměl být jedním z rozhodujících faktorů při volbě konkrétního léčebného postupu. V případě selhání I. linie léčby by měla být nabídnuta pacientce další linie. Trvalá blokáda HER2 receptoru vede k signifikantnímu zpomalení progresu onemocnění, zlepšení PFS a OS. Po vyčerpání anti-HER2 terapie může být volbou podání chemoterapie nebo hormonální terapie bez anti-HER2 léčby. Optimální délka trvání anti-HER2 terapie u pacientek, které dosáhly kompletní remise onemocnění, není jednoznačně stanovena. Nejefektivnější kombinací v rámci I. linie léčby je kombinace chemoterapie s duální anti-HER2 blokádou pomocí trastuzumabu a pertuzumabu (31). Dlouhodobým standardem ve druhé linii léčby je T-DM1 (18), velice dobrých výsledků však bylo recentně dosaženo pomocí trastuzumab deruxtecany (22). V rámci třetí linie léčby byla nejčastěji volena kombinace kapecitabinu a lapatinibu (21). Jak již bylo výše zmíněno, HER2

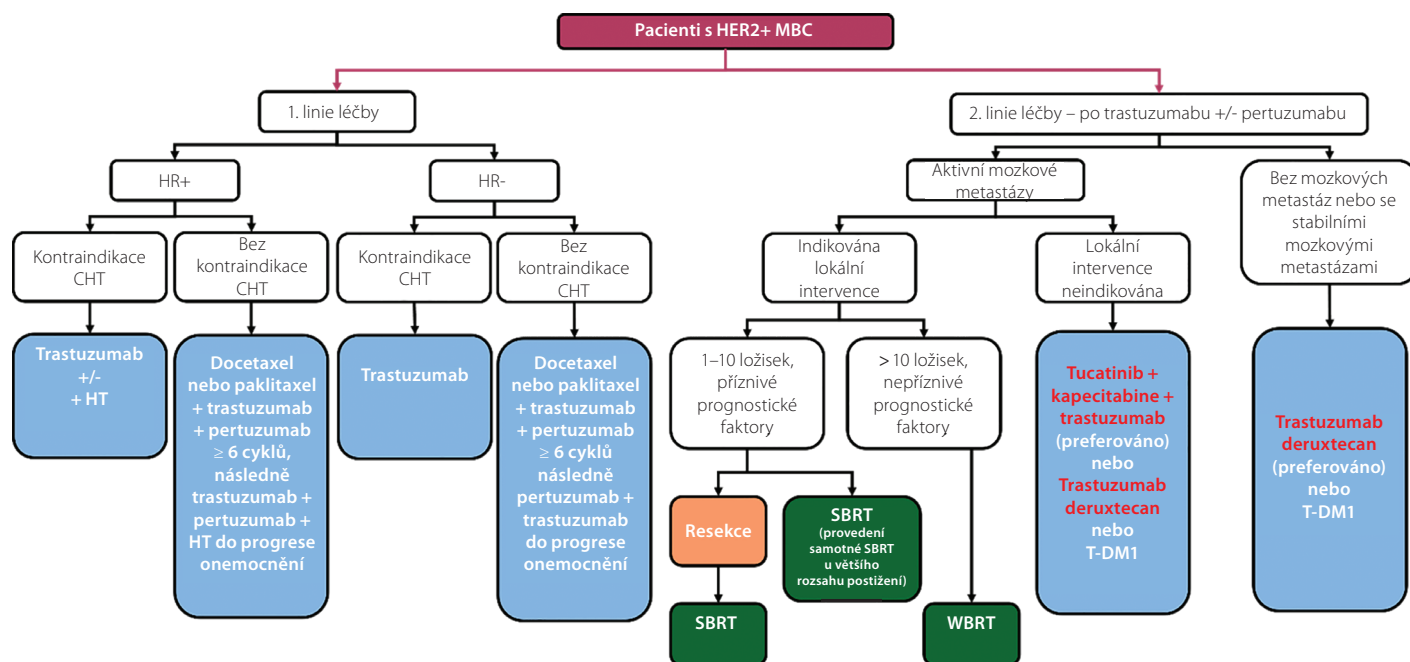
pozitivní karcinom je charakteristický svým agresivním biologickým chováním a rizikem vzdálené diseminace onemocnění, včetně postižení v CNS. Téměř u poloviny pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu je diagnostikováno mozkové metastatické onemocnění (32, 33). U této vysoce rizikové podskupiny pacientek a doposud velice špatně terapeuticky ovlivnitelné prokázal dobrou efektivitu tucatinib (34), jak je podrobně popsáno níže. Díky efektivitě nových preparátů (tucatinib, trastuzumab-deruxtecan) lze očekávat další změny v doposud platných léčebných doporučení. Léčba mladých pacientek s metastatickým karcinomem se tedy řídí stejnými pravidly jako léčba pacientek ostatních. Podrobně je léčebný algoritmus HER2 pozitivního karcinomu prsu zobrazen na Obr. 3 a 4.

Závěr

HER2 pozitivní karcinom je agresivní onemocnění vyžadující intenzivní terapii. Léčba mladých pacientek, a nejenak je tomu u pacientek s HER2 pozitivním karcinomem, je specifická v mnoha ohledech. Řešena je otázka zachování fertility a možnosti onkologické léčby u gravidních pacientek. Podrobně by mělo být

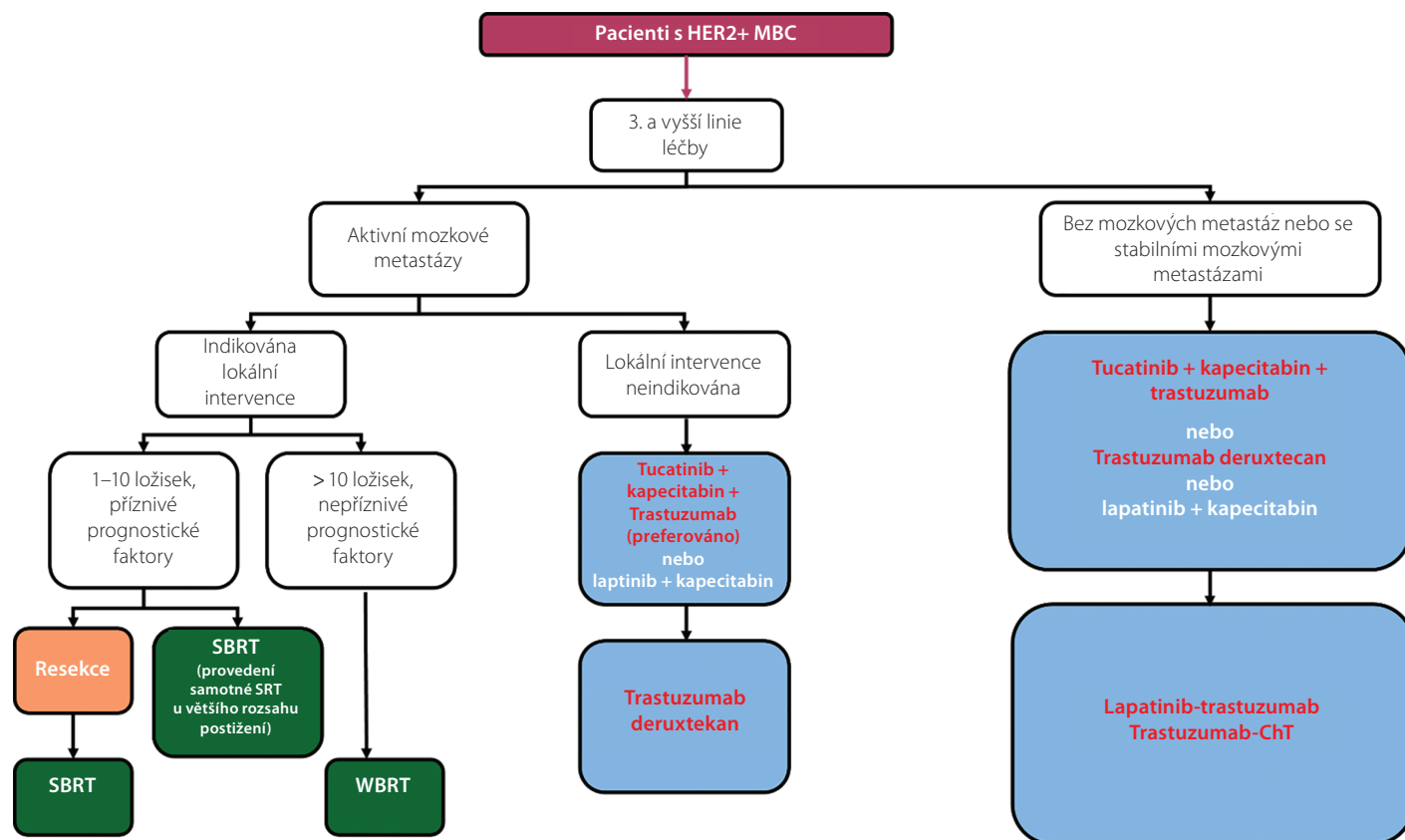
diskutováno načasování chirurgického výkonu, jeho rozsah a způsob provedení. Systémová léčba karcinomu prsu u mladých pacientek obdobná jako u pacientek starších, vychází ze stejných léčebných doporučení. Specifikem je vyšší zastoupení agresivních podtypů karcinomu prsu, s čímž je spojena častější indikace neoadjuvantní terapie. HER2 pozitivní karcinomu, a to jak časný, tak i pokročilý, je léčen dle aktuálních doporučení. Deeskalace léčby ve smyslu vynechání antracyklinového režimu je volena u pacientek s malým rozsahem postižení v prsu. U mladých pacientek se spíše využívá eskalace terapie, hlavně ve smyslu použití duální anti-HER2 terapie v neoadjuvantním i adjuvantním podání a možnosti prodloužené adjuvance neratinibem u indikované podskupiny HER2 pozitivních pacientek. Intenzifikace terapie pomocí T-DM1 u pacientek s reziduálním postižením je standardem stejně jako u pacientek starších. K dosažení nejlepších léčebných výsledků je však zásadní, a to u všech pacientek, včasná diagnostika onemocnění s naplánováním optimálního postupu v rámci multidisciplinárního týmu. Jedině tímto způsobem je možné dosáhnout nejlepších výsledků onkologické léčby.

Obr. 3. Léčebná strategie HER2 pozitivního metastatického karcinomu prsu, první a druhá linie léčby
Upraveno dle: ESMO MBC guidelines: 2021 (Gennari et al, Ann Oncol.; 2021) Zdroj: Modrá kniha ČOS; 2023



MBC – metastatický karcinom prsu, BM – mozkové metastázy, CHT – chemoterapie, HT – hormonální terapie, HER2 – receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2, HR – hormonální receptor, RT – radioterapie, SRT – stereotaktická radioterapie, T-DM1 – ado-trastuzumab emtansine, WBRT – celomozkové ozáření, PD – progresse onemocnění, CNS – centrální nervový systém

Obr. 4. Léčebná strategie HER2 pozitivního metastatického karcinomu prsu, 3. linie léčby
Upraveno dle: ESMO MBC guidelines; 2021 (Gennari et al, Ann Oncol.; 2021) Zdroj: Modrá kniha ČOS; 2023



MBC – metastatický karcinom prsu, CHT – chemoterapie, HT – hormonální terapie, HER2 – receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2, HR – hormonální receptor, RT – radioterapie, SRT – stereotaktická radioterapie, T-DM1 – ado-trastuzumab emtansine, WBRT – celomozkové ozáření, PD – progresse onemocnění, CNS – centrální nervový systém

LITERATURA

1. SVOD [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: <https://svod.cz/>.
2. Adami HO, Malaker B, Holmberg L, et al. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med*. 1986;315(9):559-563.
3. Keegan THM, DeRouen MC, Press DJ, et al. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res BCR*. 2012;14(2):R55.
4. Tun NM, Villani G, Ong K, et al. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clin Genet*. 2014;85(1):43-48.
5. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015;372(10):923-932.
6. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(2):349-357.
7. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):92-98.
8. Smith IE. Efficacy and safety of Herceptin in women with metastatic breast cancer: results from pivotal clinical studies. *Anticancer Drugs*. 2001;12 Suppl 4:S3-10.
9. Dj S, B LJ, S S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-792.
10. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(19):4265-4274.
11. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-1672.
12. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-1283.
13. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-3752.
14. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Lond Engl*. 2010;375(9712):377-384.
15. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-734.
16. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25-32.
17. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122-131.
18. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-1791.
19. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-628.
20. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):367-377.
21. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2733-2743.
22. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143-1154.
23. Kim HJ, Kim S, Freedman RA, et al. The impact of young age at diagnosis (age <40 years) on prognosis varies by breast cancer subtype: A U.S. SEER database analysis. *Breast Off J Eur Soc Mastology*. 2021;61:77-83.
24. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1868-1875.
25. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet Lond Engl*. 2014;384(9938):164-172.
26. Petrelli F, Coinu A, Lonati V, et al. Neoadjuvant dose-dense chemotherapy for locally advanced breast cancer: a meta-analysis of published studies. *Anticancer Drugs*. 2016;27(7):702-708.
27. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2019;393(10179):1440-1452.
28. Del Mastro L, Poggio F, Blondeaux E, et al. Fluorouracil and dose-dense adjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer (GIM2): end-of-study results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(12):1571-1582.
29. Ramshorst MS van, Voort A van der, Werkhoven ED van, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1630-1640.
30. Chan A, Moy B, Mansi J, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(1):80-91.e7.
31. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-119.
32. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97(12):2972-2977.
33. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011;17(14):4834-4843.
34. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597-609.

Onkologie
www.onkologiecs.cz



Strategie léčby triple-negativního karcinomu prsu u mladých patientek s karcinomem prsu – léčíme je jinak?

Zuzana Bielčíková

Onkologická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta UK, Praha

Karcinom prsu u mladých žen (YBC) je často spojen s agresivní histologií a vyšším stadiem nemoci v době diagnózy. Triple-negativní karcinom prsu (TNBC) patří spolu s hereditárními mutacemi, amenoreou indukovanou chemoterapií a/nebo s obavami z prognózy ke klíčovým tématům v léčbě patientek s YBC. Stávající data u TNBC neprokázala nadřazený význam konkrétního typu systémové léčby nebo lokálních metod terapie vázaných na populaci patientek mladších 40 let. Také prognóza TNBC u patientek s YBC se signifikantně neliší od prognózy starších žen s TNBC. Důvodem je zejména chemosenzitivní basal-like subtyp, který u mladých patientek s TNBC převažuje. Prognózu TNBC dále zlepšuje dostupnost léčby, zejména imunoterapie (IO) a/nebo inhibitorů PARP (poly(ADP-ribóza) polymeráza).

Klíčová slova: karcinom prsu mladých žen, YBC, TNBC, léčba, prognóza.

Treatment strategy of triple negative breast cancer in young women – do we treat them differently?

Breast cancer in young women (YBC) is often associated with aggressive histology and a higher stage of the disease at the time of diagnosis. Triple-negative breast cancer (TNBC), the presence of a hereditary mutations, concerns about chemotherapy-induced amenorrhoea and/or concerns about prognosis are key words in the treatment of patients with YBC. However, current data have not shown a superiority of a particular type of systemic treatment or local methods of therapy tied to a population of patients under 40 years of age with TNBC. Also, the prognosis of TNBC in patients with YBC does not differ significantly from that of older women with TNBC. This is mainly due to the chemosensitive basal-like subtype, which predominates in young patients with TNBC. The prognosis of TNBC is further improved by the availability of treatments, in particular immunotherapy (IO) and/or PARP (poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors).

Key words: breast cancer in young women, YBC, TNBC, treatment, prognosis.

Úvod

Karcinom prsu je nejčastější malignitou ženské části populace bez rozdílu ve věku pacientky v době diagnózy. Věkový limit pro karcinom prsu u mladých žen (YBC) není přesně stanoven, ale nejčastěji je uváděn věk < 40 let. Hranice pro karcinom prsu velmi mladých žen je obvykle ≤ 35 rokem (1, 2). Podíl YBC je celosvětově uváděn mezi 4 a 6 % (3). V ČR je podíl žen mladších 40 let asi 5 %.

Histologicky mezi YBC převažují agresivní subtypy. Některé studie uvádějí zastoupení

HER2-pozitivního a triple negativního subtypu (TNBC) až u 28 %, resp. 20 % nemocných (1, 4, 5) ve srovnání s cca 15 % podílem obou subtypů u žen bez rozdílu věku (6). Také v rozložení stadií YBC převažují pokročilejší nálezy; stadia II–III mohou tvořit až 60–70 % případů (1, 4).

TNBC je invazivní subtyp s vysokým podílem časných relapsů (7). Jeho mnohdy agresivní biologie je často spojena s nízkým stupněm diferenciací (G3) a/nebo vysokou mitotickou aktivitou (Ki67). Tyto charakteristiky

TNBC jsou v některých studiích s YBC uváděny až u zhruba 50 % (1, 5), resp. 80 % nemocných (1). Pro TNBC je také typická asociace s germinálními či somatickými mutacemi v genech BRCA1/2 (8, 9) a naopak, mezi pacientkami s BRCA mutací je vyšší zastoupení TNBC a YBC (10). V obou případech je dominantním molekulárním subtypem basal-like (11).

Prognóza YBC je obecně horší, zejména u hormonálně-senzitivního subtypu (12, 13, 14). U TNBC stadia I–III lze ale u YBC (včetně patientek ≤ 35 let) očekávat stejně

dlouhé přežívání (OS) jako u starších žen (15, 16). Nosičky BRCA mutace s TNBC mohou mít dokonce lepší prognózu (včetně OS) než ženy se sporadickým TNBC (17). Důvodem je vyšší chemosenzitivita (včetně senzitivity vůči platinovým derivátům) u patientek s BRCA mutovaným TNBC a ve srovnání se sporadickým TNBC. Přítomnost BRCA mutace má tedy u nemocných s TNBC prognostický význam (17, 18).

Článek pojednává o základních přístupech k léčbě TNBC používaných v klinické praxi u patientek s YBC. Specifikace YBC shrnuje tabulka (Tab. 1). Problematika hereditárních syndromů při TNBC a zachování fertility mladých žen nejsou blíže komentovány vzhledem k překrývání těchto témat s dalšími publikacemi uveřejněnými v tomto čísle.

Systémová léčba

Systémová léčba YBC reflektuje všechna výše uvedená fakta, tedy vyšší stadium nemoci, agresivnější histologii a možnou přítomnost hereditární mutace, a proto je většina patientek s YBC léčena systémovou chemoterapií. Jelikož převládajícím subtypem TNBC je chemosenzitivní basal-like subtyp (19), u YBC léčených v neoadjuvantním režimu lze očekávat vysoký podíl patologických kompletních remisí (pCR) (20, 21). Basal-like subtyp je také citlivější k platinovým derivátům (22) a ve srovnání s jinými subtypy TNBC má lepší prognózu (23). Přínos neoa/adjuvantní chemoterapie je proto u TNBC vyšší ve srovnání s ER pozitivními nádory.

Neoadjuvantní léčba je převažujícím schématem systémové léčby časného TNBC stadia II a III. U stadia I může být důvodem k indikaci předoperační systémové léčby nutnost genetického vyšetření nebo absence časného termínu operace. Neoadjuvantní léčba zvyšuje procento patientek indikovaných k parciálnímu chirurgickému výkonu na prsu (BCS) díky down-stagingu nemoci a umožňuje také de-eskalaci chirurgické léčby v axile (24). Kromě toho umožňuje testování biologie nemoci a personalizaci léčby pooperačně na základě histologického nálezu nulového rezidua nádoru (pCR) nebo zbytkové nemoci.

Složení systémové léčby se u YBT v zásadě neliší od starších žen. Jak bylo psáno výše, OS žen < 40 let vs. > 40 let se neliší,

což je nepřímým důkazem toho, že eskalace neo/adjuvantní léčby není věkem zdůvodněna (14). Na druhou stranu, v posledních letech došlo k vyhodnocení několika neoadjuvantních studií, které prokázaly, že u stadia II a III je eskalační přístup k TNBC prognosticky přínosný (Tab. 2). Léčebný standard v podobě kombinace antracyklinů (A) a taxanů (T) eskaloval do kombinace A + T + karboplatina (CBDCA) a/nebo do kombinace A + T + CBDCA + imunoterapie (IO) (25, 26). Prvně zmíněná kombinace vychází z výsledků studie BrighTNess, která zařazovala nemocné stadia II a III k neoadjuvantní léčbě založené na T nebo T + CBDCA nebo T + CBDCA + veliparib. U všech nemocných následovala léčba založená na A, a poté chirurgický výkon. Výsledky ukázaly, že přidání CBDCA k T, ale nikoli přidání veliparibu vede k vyšší šanci na dosažení pCR, a také k lepším výsledkům EFS (event free survival) definovaném jako čas do relapsu, duplicity nebo smrti z jakékoli příčiny, event. čas do progresu v průběhu neoadjuvance, která nemohla být zakončena operací (HR = 0,57). Patientky s pCR měly delší EFS bez vlivu přítomnosti či nepřítomnosti BRCA mutace (27). Režim založený na A + T + CBDCA byl použit také ve studii Keynote-522 v léčbě patientek s TNBC stadia II–III zařazených do ramene se

standardní léčbou. Studiová léčba obsahovala kromě zmíněné kombinace IO založenou na pembrolizumabu (P). Primárním cílem studie bylo dosažení pCR a EFS. Výsledky prokázaly vyšší podíl pCR u nemocných léčených IO bez rozdílu na přítomnost či absenci mutace PD-L1 (programme death ligand type 1). Po mediánu sledování 39,1 měsíce dosáhlo EFS 84,5 % nemocných v rameni s IO a 76,8 % patientek v rameni s chemoterapií samotnou (HR = 0,63, $p < 0,001$) (26). Adjuvantní léčba patientek léčených P navazuje na jeho předoperační podání a pokračuje pooperačně 27 týdnů do celkové délky podání 1 rok. U patientek, které k IO nebyly předoperačně indikovány, je možné v případě nedosažení pCR pooperačně podat capecitabin (28). U patientek s germinální mutací BRCA1 nebo BRCA2 je v případě zbytkové nemoci po neoadjuvantní léčbě možné adjuvantně podat olaparib (inhibitor PARP) po dobu 1 roku (29) (Tab. 2).

Nutno říci, že eskalovaná systémová léčba nese s sebou také eskalaci nežádoucích účinků. K věkově specifickým potřebám populace s YBC patří také obavy o prognózu, obavy z rizika kontralaterálního karcinomu prsu a/nebo dalších nádorových nemocí u nosiček hereditární mutace, obavy o přenos hereditární mutace na potomstvo a také

Tab. 1. Specifika karcinomu prsu u mladých žen (YBC)

■ Převaha stadia II–III ■ Rozložení subtypů cca 50 % (ER+) vs. 25 % (HER2+) vs. 20 % (TNBC) ■ Hereditární nádory tvoří 15–20 % případů TNBC (bez rozdílu věku)
■ Histologické charakteristiky TNBC jsou častěji agresivní: nízká diferenciace nádoru (G3), vysoký mitotický index (Ki67), ER-negativita a/nebo HER2-pozitivita
■ Systémová léčba TNBC se neliší od léčby starších žen s TNBC ■ Vyšší podíl mastektomií je dán přítomností hereditárního syndromu, obavami z prognózy i lepšími kosmetickými výsledky rekonstrukčních výkonů
■ Věk samotný neovlivňuje prognózu TNBC, zásadní je stadium nemoci a molekulární subtyp
■ Specifické potřeby patientek s YBC zahrnují obavy o prognózu, o image, zachování fertility anebo přenos hereditárního syndromu na potomstvo

ER – estrogenový receptor, HER2 – receptor pro epidermální růstový faktor typu 2, TNBC – triple negativní karcinom prsu, ME – mastektomie

Tab. 2. Možnosti systémové léčby TNBC u mladých žen

Neoadjuvantní léčba	■ A + T ■ A + T + CBDCA[§] ■ A + T + CBDCA + IO[§]
Adjuvantní léčba	■ IO (v případě pCR i RD)^{**§} ■ Inhibitor PARP (v případě RD)^{**§} ■ Kapecitabin (v případě RD)
Paliativní léčba I. linie	■ CT ■ CT + IO[§] ■ Inhibitor PARP[§]

A – antracyklin, T – taxan, CBDCA – karboplatina, IO – imunoterapie, CT – chemoterapie, pCR – patologická kompletní remise, RD – reziduální nemoc po neoadjuvanci. [§]Preferované režimy léčby. ^{**}Pouze v případě indikace IO v neoadjuvanci. ^{***}Pouze u nosičů hereditárního syndromu.

obavy o image. Samostatnou kapitolou je otázka léčbou indukované ovariální insuficience a/nebo selhání. Riziko infertility stoupá s věkem premenopauzálních žen a s klesající ovariální rezervou a souvisí také s typem zvoleného cytostatika, jeho dávkou a trváním systémové léčby (30). Rizikové z tohoto pohledu jsou zejména alkylační látky (31). Metody zachování reprodukční schopnosti žen zahrnují kryoprezervaci embryí/oocytů/ovariální tkáň nebo ovariální supresi za pomoci LHRH analog. Metody kontrolované ovariální stimulace a/nebo asistované reprodukce jsou hodnoceny jako bezpečné, nezvyšující riziko recidivy nemoci (32). Je proto žádoucí je s nemocnými konzultovat ještě před zahájením systémové léčby. Indikace a podání LHRH analogu s cílem ochrany ovarií by měly také předcházet podání chemoterapie.

Z důvodu dostupnosti a zejména efektu moderních léků typu IO nebo inhibitorů PARP by maximum patientek jak s časným, tak metastatickým TNBC mělo projít multidisciplinárním týmem komplexního onkologického centra (KOC).

V léčbě metastatického TNBC lze v první linii paliativní léčby zvažovat použití IO, inhibitoru PARP nebo klasické chemoterapie (Tab. 2). Léčba v KOC umožňuje mnohým pacientkám také zařazení do klinických studií. Podobně jako terapie časného TNBC, ani terapie metastatické nemoci není u mladých žen s YBC odlišná od standardní léčby TNBC. Terapie inhibitory PARP (olaparib, talazoparib) je určena pouze pro pacientky s prokázaným hereditárním syndromem. Terapie IO v podobě atezolizumabu (33) nebo pembrolizumabu (34) je určena pouze pro léčbu nádorů s potvrzenou expresí PD-L1, který je prediktorem efektu IO. Součástí IO je chemoterapie; atezolizumab je kombinován s nab-paklitaxelem, pembrolizumab s paklitaxelem, nab-paklitaxelem

nebo gemcitabinem/CBDCA. Kombinovaná léčba s IO a léčba inhibitory PARP (v první linii paliace) prodlužuje nemocným OS ve srovnání s chemoterapií samotnou (23–25 měsíců vs. 13–17 měsíců). Zlepšení prognózy patientek (nezávisle na expresi prediktivních biomarkerů) lze očekávat také ve vyšších liniích paliace, zejména indikací sacituzumab govitecanu (35), jehož indikace je rovněž omezena na pracoviště KOC.

Lokální metody léčby

Chirurgické výkony na prsu u nemocných s YBC jsou nezdědka extenzivnější než vyžaduje stadium nemoci. Přes možnost provedení BCS jsou na vzestupu unilaterální nebo také bilaterální mastektomie (ME) (36, 37). Důvodem mohou být obavy mladých patientek, přítomnost BRCA mutace, vstupní stadium nemoci a/nebo agresivní histotyp. Kromě očekávání lepší prognózy tomuto jevu jistě napomáhají také zlepšující se techniky rekonstrukce prsů s dobrými kosmetickými výsledky. Z výsledků studií víme, že u patientek s TNBC stadia I–IIA indikovaných k primárnímu chirurgickému výkonu je podíl relapsů stejný bez rozdílu mezi typem provedené operace (ME vs. BCS) (38). U patientek léčených neoadjuvantně jsou v případě down-stagingu nemoci parciální výkony rovněž bezpečné a z pohledu lokálních relapsů indikace ME není odůvodněná (39).

Specifikem YBC mohou být profylaktické výkony u nosiček hereditárních mutací. Profylaktická ME má význam zejména u zdravých nosiček BRCA1 mutace, méně u nosiček BRCA2 mutace (40). Riziko kontralaterálního nádoru je u patientek s již existující nemocí závislé na věku v době prvního nádoru a typu BRCA mutace. Největší přínos z profylaktické operace mají právě mladé pacientky s mutací v genu BRCA1 nebo BRCA2, jejichž riziko kontralaterálního nádoru v 25 letech dosahuje

55 %, resp. 38 % (41). U YBC bez průkazu mutace ve vysoce rizikových genech, patientek s mutací v low-risk genech nebo u patientek s familiárním výskytem karcinomu prsu profylaktické výkony přínos nemají (41, 42).

Adjuvantní radioterapie (RT) u patientek s TNBC je volena s ohledem na stadium nemoci a typ provedeného chirurgického výkonu. U nemocných s lokálně pokročilým karcinodem TNBC je přínos RT jednoznačný (43). U nemocných s nádory T1–T2, N0 zajišťuje RT po BCS menší riziko lokoregionálního relapsu ve srovnání s ME samotnou (bez RT) (44). Metaanalýza 22 studií zahrnující hormonálně-pozitivní i hormonálně-negativní nádory prokázala RT přínos také u nemocných s postižením 1–3 uzlin po ME a axilárním výkonu (45). Kromě redukce lokoregionálního relapsu TNBC (44, 45, 46) může mít adjuvantní RT také vliv na OS (47), a to zejména u nemocných s uzlinovým postižením (45, 46) a YBC (P43, 46).

Závěr

Léčba TNBC je vázána na stadium nemoci a další histopatologické, event. molekulárně-biologické vlastnosti TNBC. Vliv věku hraje roli zejména v toleranci léčby, možnosti eskalace léčby v závislosti na výkonnostním stavu a komorbiditách mladých vs. starších nemocných a specifických potřebách podpůrné léčby, které u YBC zahrnují zejména ochranu ovarií, kosmetický efekt chirurgického výkonu, event. prevenci při BRCA mutaci. Procento patientek s TNBC léčených chemoterapií a radikálním chirurgickým výkonem je vyšší u mladších žen ve srovnání s populací nad 74 let (48). Také možnosti eskalační léčby jsou větší u YBC. Nejlepších léčebných výsledků je možné dosáhnout v KOC, proto vzájemná spolupráce regionálních pracovišť a KOC je nevyhnutelná.

LITERATURA

1. Eiriz IF, Vaz Batista M, Cruz Tomás T, et al. Breast cancer in very young women—a multicenter 10-year experience. *ESMO Open*. 2021;6(1):100029.
2. Han W, Kang SY. Korean Breast Cancer Society Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(1):193–200.
3. Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. *Ginekol Pol*. 2016;87(9):659–663.
4. Keegan TH, DeRouen MC, Press DJ, et al. Occurrence of

- breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res*. 2012;14(2):R55.
5. Copson E, Eccles B, Maishman T, et al. Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women aged 18–40 years at diagnosis: the POSH study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(13):978–988.
6. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*. 2008;52(1):108–118.
7. Malorni L, Shetty PB, De Angelis C, et al. Clinical and biologic features of triple-negative breast cancers in a large cohort of patients with long-term follow-up. *Breast Cancer Res*

Treat. 2012;136:795–804.

8. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(5):1082–1089.
9. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490:61–70.

Další literatura u autorky a na www.onkologiecs.cz

Sacituzumab govitekan v léčbě metastatického triple negativního karcinomu prsu

Markéta Palácová

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Triple negativní karcinom prsu (TNBC) má i nadále nejhorší prognózu ve srovnání s ostatními fenotypy. Nicméně v posledních 2 letech se blýská na lepší časy. Kromě chemoterapie se dostaly do klinické praxe u metastatického onemocnění nové léčebné možnosti – imunoterapie, PARP inhibitory a konjugát monoklonální protilátky s cytostatikem – sacituzumab govitekan. Tento lék prokázal efektivitu nejen v době dogrese onemocnění, ale i v celkovém přežití. Do klinické praxe se sacituzumab govitekan dostal na základě registrační studie ASCENT. Z nežádoucích účinků je potřeba sledovat možný výskyt neutropenie, nevolnosti a průjmů, které se vyskytují nejčastěji.

Klíčová slova: TNBC, metastatické onemocnění, sacituzumab govitekan, toxicita.

Sacituzumab govitecan in the treatment of metastatic triple negative breast cancer

Triple negative breast cancer (TNBC) continues to have the worst prognosis compared to other phenotypes. However, in the last 2 years it has been shining on better times. In addition to chemotherapy, new treatment options for metastatic disease – immunotherapy, PARP inhibitors and monoclonal antibody conjugate with cytostatic – sacituzumab govitekan have entered clinical practice. This drug demonstrated effectiveness not only in the progression free survival, but also in overall survival. Sacituzumab govitekan was introduced into clinical practice by the ASCENT registration study. Adverse events should be monitored for the most frequent occurrence of neutropenia, nausea and diarrhoea.

Key words: TNBC, metastatic disease, sacituzumab govitecan, toxicity.

Triple negativní karcinom prsu (TNBC) je fenotyp, který se u karcinomu prsu vyskytuje nejméně často. Výskyt se uvádí okolo 15% z celkového počtu karcinomů prsu. Je definován nepřítomností hormonálních receptorů (HR) a negativním HER2 statutem. Jedná se o nádor s vyšším gradem, vysokou hodnotou proliferační aktivity, objevuje se častěji v mladším věku. Typický je pro něj výskyt viscerálních metastáz, popisuje se i vyšší výskyt mozkových metastáz ve srovnání s ostatními fenotypy. Ve srovnání s ostatními typy karcinomu prsu má horší prognózu – 5leté celkové přežití (OS) je 76,5% ve srovnání s 94% u lumenálních nádorů (1). U více než 30% pacientek dojde k relapsu onemocnění, který se objevuje nejčastěji v prvních 2–3 letech od diagnózy (2).

Spoustu let byla chemoterapie (CHT) jedinou systémovou léčebnou metodou, kterou bylo možno využít. Teprve nedávno díky novým znalostem molekulárních a genomických charakteristik bylo možno využít v léčbě nových cílených preparátů. Ačkoliv se TNBC jeví klinicky jako jedna entita, studie sekvenující celý genom objevily extenzivní molekulární heterogenitu a bylo definováno několik klasifikací tumorů. Nejčastěji citovaná a nejlépe prozkoumaná je klasifikace dle Lehmana z roku 2011, která popisuje 6 podtypů TNBC: 2 basal-like podtypy (BL-1 a BL-2), imunomodulační (IM), lumenální androgenový receptor (AR), mezenchymální (M) a mezenchymální-stem-like (MSL) (3). Jednotlivé podtypy se liší expresí např. androgenového receptoru,

expresí genů zapojených do buněčné diferenciace, zapojením do mnohých imunitních signálních drah. Liší se citlivostí k chemoterapii (CHT) – nejvíce citlivý k CHT je basal-like 1 typ a naopak nejméně citlivý k CHT je basal-like 2 typ. Další klasifikací je Bursteinova klasifikace, která redefinuje 4 klustery – mezenchymální, lumenální androgenový receptor, basal-like imunitně supresní (BLIS) a basal-like imunitně aktivovaný (BLIA). BLIS kluster má nejhorší prognózu při posuzování bezpříznakového období (DFS), což naznačuje důležitou roli imunitního systému u TNBC (4).

V současné době na základě zjištěné heterogenity TNBC se léčebné možnosti systémové terapie rozšířily o použití cílené terapie – PARP inhibitorů, imunoterapie a nově

Přípravek TRODELVY je první
a jediný registrovaný ADC cílený na Trop-2

TRODELVY[®] ▼
sacituzumab govitekan
200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Pro léčbu 2. a vyšší linie metastatického
triple-negativního karcinomu prsu¹

Přežití prodlouženo

Přípravek TRODELVY signifikantně prodloužil přežití
pacientů s mTNBC léčených ve 2. nebo vyšší linii v klinickém hodnocení
fáze III ASCENT¹

Signifikantně
delší medián PFS

4,8 vs. 1,7
měsíce

4,8 měsíce v rameni
s přípravkem TRODELVY
(95% CI, 4,1-5,8) vs. 1,7
měsíce v rameni s chemoterapií
v monoterapii* (95% CI, 1,5-2,5);
HR: 0,43 (95% CI, 0,35-0,54);
p<0,001¹

Signifikantně
delší medián OS

11,8 vs. 6,9
měsíce

11,8 měsíce v rameni
s přípravkem TRODELVY
(95% CI, 10,5-13,8) vs. 6,9
měsíce v rameni s chemoterapií
v monoterapii* (95% CI, 5,9-7,7);
HR: 0,51 (95% CI, 0,41-0,62);
p<0,001¹

*ASCENT bylo mezinárodní, multicentrické, otevřené, randomizované klinické hodnocení fáze III u pacientů s neresekovatelným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím TNBC (n=529). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1, a to buď do ramene s přípravkem TRODELVY v dávce 10 mg/kg IV v den 1 a den 8 21 denního cyklu, nebo do ramene s chemoterapií v monoterapii dle volby lékaře (eribulin, vinorelbin, gemcitabin nebo kapecitabin). Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo PFS u pacientů bez mozkových metastáz při vstupu do klinického hodnocení (88 % z celkové populace) hodnocené BICR dle kritérií RECIST v1.1.¹

¹Signifikantní zlepšení PFS a OS v populaci pro primární analýzu bylo kontistentní s výsledky v ITT populaci (medián PFS: 5,6 měsíce vs. 1,7 měsíce; HR=0,41, p<0,0001; medián OS: 12,1 měsíce vs. 6,7 měsíce; HR=0,48; p<0,0001). Populace pro primární analýzu zahrnovala pacienty bez mozkových metastáz při vstupu do klinického hodnocení (n=468). ITT populace zahrnovala pacienty s nebo bez mozkových metastáz při vstupu do klinického hodnocení (n=529).¹

ADC, konjugát protilátka-léčivo; BICR, zaslepená, nezávislá, centralizovaná kontrolní skupina radiologů; CI, interval spolehlivosti; HR, poměr rizik; ITT, se záměrem léčit; IV, intravenózní; mTNBC, metastatický triple-negativní karcinom prsu; OS, celkové přežití; PFS, přežití bez progresse; RECIST, kritéria hodnocení onkologické odpovědi u solidních tumorů; TNBC, triple-negativní karcinom prsu; Trop-2, trofoblastický povrchový antigen 2.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. plně verze SPC.

Trodelvy[®] ▼ ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Trodelvy 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Složení: Jedna injekční lahvička obsahuje sacituzumab govitekanum 200 mg. **Indikace:** Přípravek Trodelvy je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím triple-negativním karcinomem prsu (mTNBC), kteří podstoupili dvě nebo více předchozích systémových terapií, z nichž alespoň jedna byla na pokročilé onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Trodelvy musí být podáván pacientům pouze zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s použitím protinádorové léčby a v prostředí s dostupným kompletním vybavením pro resuscitaci. Doporučená dávka sacituzumabu govitekany je 10 mg/kg tělesné hmotnosti podávaných ve formě intravenózní infuze jednou týdně 1. den a 8. den 21 denního léčebného cyklu. V léčbě je nutné pokračovat až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Před každou dávkou sacituzumabu govitekany se doporučuje léčba k prevenci reakcí na infuze a prevenci nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií. **Starší pacienti:** U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávkování. **Porucha funkce jater:** Při podávání sacituzumabu govitekany pacientům s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava výchozí dávky. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebyla bezpečnost sacituzumabu govitekany stanovena. Sacituzumab govitekan nebyl studován u pacientů se sérovým bilirubinem > 1,5 ULN nebo AST nebo ALT > 3 ULN u pacientů bez jaterních metastáz nebo AST nebo ALT > 5 ULN u pacientů s jaterními metastázami. U těchto pacientů je nutné se vyhnout používání sacituzumabu govitekany. **Porucha funkce ledvin:** Při podávání sacituzumabu govitekany pacientům s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava výchozí dávky. Sacituzumab govitekan nebyl studován u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem onemocnění ledvin. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost sacituzumabu govitekany u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly stanoveny. Sacituzumab govitekan je určen pouze k intravenóznímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Neutropenie:** Sacituzumab govitekan může způsobit závažnou nebo život ohrožující neutropenii. Přípravek nemá být podáván v případě, že absolutní počet neutrofilů je nižší než 1500/mm³ v den 1 jakéhokoli cyklu nebo v případě, že absolutní počet neutrofilů je nižší než 1000/mm³ v den 8 jakéhokoli cyklu. Během léčby se doporučuje sledovat krevní obraz pacientů. Může být nutná léčba faktorem stimulujícím kolonie granulocytů a úpravy dávky. Přípravek nemá být podáván v případě febrilní neutropenie. **Průjem:** Sacituzumab govitekan může způsobit závažný průjem a nemá být podáván v případě výskytu průjmu stupně 3–4 v době plánované léčby a léčba má pokračovat teprve po zlepšení na s stupně 1. **Hypersenzitivita:** Sacituzumab govitekan může způsobit závažnou a život ohrožující hypersenzitivitu, proto je podávání přípravku u pacientů s prokázanou hypersenzitivitou kontraindikováno. U pacientů, kterým je podáván sacituzumab govitekan se před infuzí doporučuje premedikace, včetně antiprůjmu, H1 a H2 blokátů nebo kortikosteroidů. Pacienti je nutné pečlivě sledovat z hlediska reakce spojené s infuzí během a nejméně 30 minut po dokončení každé infuze. Pokud se u pacienta objeví reakce spojená s infuzí je nutné infuzi zpomalit nebo trvale ukončit. **Nauzea a zvracení:** Sacituzumab govitekan je emetogenní. Jako prevence nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií se doporučuje antiemetická preventivní léčba dvynásobně nebo třinásobně před každou infuzí. Přípravek nemá být podáván v případě nauzey stupně 3 nebo zvracení stupně 3–4 v době plánované podávání léčby a léčba má pokračovat pouze s dalšími podpůrnými opatřeními po zlepšení na s stupně 1. Všichni pacienti mají rovněž dostat léčivé přípravky k domácímu použití, s jasnými pokyny pro prevenci a léčbu nauzey a zvracení. **Použití u pacientů se sníženou aktivitou UGT1A1:** U jednotlivců, kteří jsou homozygoty pro alelu UGT1A1*28, existuje potenciálně zvýšené riziko neutropenie, febrilní neutropenie a anémie a může u nich hrozit zvýšené riziko jiných nežádoucích účinků po zahájení léčby sacituzumabem govitekany. Je nutné pozorně sledovat pacienty s prokázanou sníženou aktivitou UGT1A1 s ohledem na nežádoucí účinky. Pokud není stav UGT1A1 znám, není nutné provádět žádné testy, protože léčba nežádoucích účinků včetně doporučené úpravy dávky bude u všech pacientů stejná. **Embryofetální toxicita:** Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku je nutné informovat o případném riziku pro plod, protože podání sacituzumabu govitekany může způsobit teratogenitu a/nebo embryofetální letalitu. Před zahájením podávání je nutné u žen ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné. **Sodík:** Přípravek Trodelvy je podáván v roztoku obsahujícím sodík a je nutné vzít to v úvahu v souvislosti s celkovým příjmem sodíku pacientem ze všech zdrojů během dne. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Pacienti s partnerkami ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání sacituzumabu govitekany těhotným ženám nejsou k dispozici. Nicméně na základě mechanismu účinku může sacituzumab govitekan působit při podání během těhotenství teratogenitu a/nebo embryofetální letalitu. Sacituzumab govitekan nemá být používán během těhotenství, pokud klinický stav nevyžaduje léčbu. Není známo, zda se sacituzumab govitekan nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojení/novorozence nelze vyloučit. Na základě zjištění u zvířat může sacituzumab govitekan poškodovat fertilitu u žen ve fertilním věku. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Trodelvy má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. např. závat, únava. **Hlavní nežádoucí účinky:** Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří: průjem, nauzea, neutropenie, únava, alopecie, anémie, zvracení, zácpa, snížená chuť k jídlu, kašel a bolest břicha. Nejčastější závažnými nežádoucími účinky jsou febrilní neutropenie a průjem. Podrobnosti o nežádoucích účincích viz plná verze SPC. **Předávkování:** V případě předávkování je nutné pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky či příznaky nežádoucích účinků, závažné neutropenie a zahájit vhodnou léčbu. **Uchovávání:** Prášek pro koncentrát: v chladničce (2 °C – 8 °C). **Rekonstituovaný roztok:** nutné použít okamžitě k přípravě naředěného infuzního roztoku. Pokud není roztok použit okamžitě, lze infuzní vak obsahující naředěný roztok uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) nejvýše po dobu 24 hodin, chráněný před světlem. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Přípravek Trodelvy je cytotoxický léčivý přípravek. Je nutné postupovat v souladu se zvláštními požadavky pro zacházení s přípravkem a jeho likvidací. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/21/1592/001. **Datum revize textu:** 02/2023. **Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku.**

Literatura: 1. SPC TRODELVY.

byly do praxe zavedeny i lékové konjugáty protilátka-lék.

Imunoterapie přináší slibné výsledky u pacientek v 1. linii pro metastatický TNBC. Imunoterapie v kombinaci s CHT s sebou přinesla prodloužení nejen doby do progresse onemocnění (PFS), ale i celkového přežití (OS) (5, 6). Do dalších linií bylo možno použít pouze chemoterapii. Nově lze zařadit do léčebného algoritmu preparát sacituzumab govitekan. Jedná se o konjugát monoklonální protilátky IgG1 kappa proti trofoblastickému povrchovému antigenu TROP-2 a cytostatika SN-38, což je aktivní metabolit irinotekanu. TROP-2 antigen je epiteliální antigen exprimovaný na povrchu nádorových buněk mnoha solidních nádorů. Je také exprimován u všech fenotypů nádorů prsu a je spojen se špatnou prognózou. U TNBC je exprimován až v 90%. Specifický je konjugát protilátka-lék tím, že protilátka je proti TROP-2 vysoce specifická, poměr léčiva k protilátce je vysoký (7,6:1). Po navázání sacituzumabu na TROP-2 receptor dojde k internalizaci komplexu, následně lysozomální degradaci a uvolnění SN-38. Nicméně k uvolnění SN-38 je nutná hydrolyza vazby, která uvolňuje SN-38 extracelulárně v nádorovém mikroprostředí (popisováno jako bystander efekt). Tudíž internalizace a lysozomální degradace není pro účinnost sacituzumabu govitekanu zcela nezbytná.

Efektivita sacituzumabu govitekanu byla pro TNBC prokázána v klinické studii ASCENT, kam byly zařazeny pacientky s relabujícími nebo refrakterními metastatickými triple negativním karcinomem prsu. Jedná se o klinickou studii fáze III, jejíž cílem bylo prokázat efektivitu a účinnost sacituzumabu. Podmínkou zařazení do studie bylo předlčení chemoterapií pro metastatické onemocnění; pacientky mohly být předlčeny 2 a více liniemi CHT, z nichž u jednoho CHT režimu mohlo dojít k progresi během 12 měsíců od ukončení neoadjuvantní CHT. Jednalo se o otevřenou klinickou studii, kde byla efektivita sacituzumabu govitekanu srovnávána s CHT dle výběru ošetřujícího lékaře (TPC). Ve srovnávacím rameni mohly být pacientky léčeny standardní CHT – eribulinem, capecitabinem, vinorelbinem nebo gemcitabinem. Zařazeny mohly být i pacientky se stabilizovanými mozgovými metastázami. Terapie probíhala do progresse onemocnění nebo do

Tab. 1. Tabulka nejčastěji se vyskytující toxicity

	Sacituzumab govitekan (258 pacientek)			Chemoterapie (224 pacientek)		
Vedlejší účinky	Všech stupňů	Grade 3	Grade 4	Všech stupňů	Grade 3	Grade 4
Hematologie						
Neutropenie	163 (63)	88 (34)	44 (17)	96 (43)	45 (20)	29 (13)
Anémie	89 (34)	20 (8)	0	54 (24)	11 (5)	0
Trombopenie	14 (5)	2 (1)	2 (1)	25 (11)	3 (1)	0
Febrilní neutropenie	15 (6)	12 (5)	3 (1)	5 (2)	4 (2)	1 (<1)
GIT toxicita						
Průjem	153 (59)	27 (10)	0	27 (12)	1 (<1)	0
Nevolnost	147 (57)	6 (2)	1 (<1)	59 (26)	1 (<1)	0
Zvracení	75 (29)	2 (1)	1 (<1)	23 (10)	1 (<1)	0
Obstipace	44 (17)	0	0	32 (14)	0	0
Bolesti břicha	29 (11)	3 (1)	0	9 (4)	1 (<1)	0
Ostatní						
Únava	115 (45)	8 (3)	0	68 (30)	12 (5)	0
Astenie	31 (12)	2 (1)	0	23 (10)	3 (1)	0

nepřijatelné toxicity. Primárním cílem studie byla PFS a sekundárními cíli byla PFS u kompletní populace, celkové přežití, procento léčebných odpovědí, bezpečnost a kvalita života pacientek. Sacituzumab govitekan byl podáván v dávce 10 mg/kg den 1 a 8, v intervalu 21 dní. Cytostatika byla podávána ve standardním dávkování. Zařazeno bylo celkem 529 pacientek v období listopadu 2017 až září 2019.

Medián věku pacientek byl 54 let v rameni se sacituzumabem a 53 let v rameni se standardní CHT. Všechny pacientky měly performance status (PS) 0 nebo 1. Ve 100% byly předlčeny taxany, zhruba 80% z nich bylo předlčeno antracykliny, 63% pacientek ve zkoumaném rameni bylo předlčeno carboplatinou (CBDCA) nebo capecitabinem. V rameni s CHT bylo CBDCA předlčeno 69% pacientek a 68% žen bylo předlčeno capecitabinem. Malé procento pacientek bylo předlčeno PARP inhibitory (7% u SG a 8% u TPC), asi třetina pacientek byla léčena i imunoterapií (29% u SC a 26% u TPC). U pacientek v obou ramenech převažovaly viscerální metastázy.

Sacituzumab govitekan (SG) prokázal ve srovnání s CHT zvolenou lékařem zlepšení v parametru PFS (5,6 vs. 1,7 měsíce; HR 0,41, $P < 0,001$) a prodloužení mediánu OS téměř o 6 měsíců (12,1 vs. 6,7 měsíce; HR 0,48, $P < 0,001$). Dosažený benefit v parametru PFS v rameni sacituzumab govitekan proti CHT byl konzistentní napříč předdefinovanými skupinami pacientů. SG prokázal také významné zlepšení celkové léčebné odpovědi (ORR) oproti standardní CHT (ORR 35% u SC vs. 5% u CHT).

Každá terapie s sebou přináší také nežádoucí účinky léčby. U sacituzumabu govitekanu byla nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinkem neutropenie, dále anémie a trombopenie. Neutropenie všech stupňů se vyskytovala u sacituzumabu v 63%, stupně 3 a 4 byly zaznamenány u 51% pacientů ve srovnání s neutropenií 43% všech stupňů a 33% stupně grade 3 a 4 u pacientek léčených CHT. Z gastrointestinální toxicity se nejčastěji vyskytoval průjem, nevolnost, zvracení, obstipace a bolesti břicha. Nevolnost všech stupňů se objevila u 57% pacientů, u 3% pacientů stupně 3–4. Průjem všech stupňů postihl 59% pacientů, u 10% pacientů byl stupně 3. Z ostatních vedlejších účinků se objevovala únava, astenie. Únava se projevila u 45% léčených, u 3% byla stupně 3; astenie všech stupňů byla zaznamenána u 12% nemocných, v 1% stupně 3 (Tab. 1) (7).

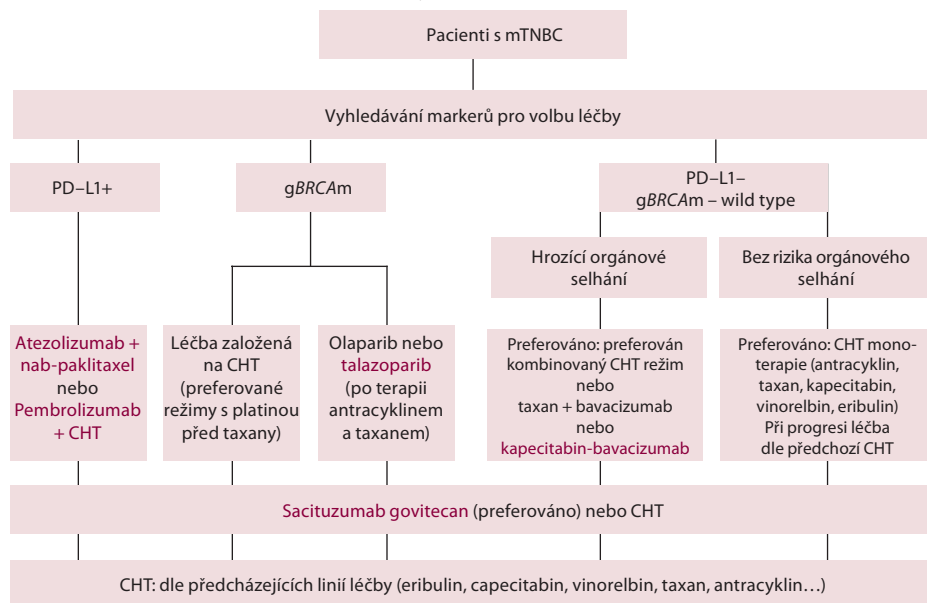
Výsledky klinické studie fáze III ASCENT přináší statisticky signifikantní benefit sacituzumab govitekanu ve srovnání se standardní chemoterapií v době do progresse onemocnění i v celkovém přežití. Benefit byl nalezen u všech předem definovaných podskupin včetně skupiny předlčované imunoterapií – PD-1 nebo PD-L1 preparáty. Podobný klinický benefit byl prokázán v celé populaci pacientů včetně pacientů s mozgovými metastázami. Sacituzumab prokázal i klinicky významné zlepšení kvality života. Sacituzumab s sebou přináší jako jiné preparáty i vedlejší účinky, které je potřeba řešit. Nicméně ve studii bylo ukončení sacituzumabu z důvodů toxicity zaznamenáno pouze u 5% pacientů. Podáván

byl v mediánu 4,4 měsíce, nejdéle 22,9 měsíců. Výskyt pneumonitidy nebo intersticiálního plicního onemocnění byl nízký. Pouze u jednoho pacienta byla zaznamenána reverzibilní pneumonitida grade 3.

Závěr

Pacientkám s triple negativním karcinomem prsu se zásadně změnila léčebná možnost. Standardní a doposud jediná léčebná metoda, kterou byla chemoterapie, je nyní rozšířena nejen o imunoterapii, PARP inhibitory u nádorů s BRCA1/2 mutací, ale i o nový typ léku – konjugátu monoklonální protilátky s chemoterapií. Sacituzumab govitekan díky svému přínosu nejen v době do progresu onemocnění, ale i v celkovém přežití ovlivňuje zásadně doposud ne zcela příznivou prognózu této skupiny pacientek. Standardně tedy u nově zjištěného metastatického karcinomu prsu provedeme vyšetření PD-L1 statutu, popř. doplníme i genetické testování, pokud vyšetření ještě nemáme. Podle výsledků genetického testování, PD-L1 statutu a podle závažnosti symptomů onemocnění se rozhodneme pro terapii v 1. linii. Následně ve 2. linii metasta-

Obr. 1. Léčebné doporučení pro metastatický triple negativní karcinom prsu



mTNBC – metastatický triple negativní karcinom prsu, CHT – chemoterapie, gBRCAm – zárodečná mutace BRCA1/2, PARP – poly (ADP-ribose) polymerase, PD-L1 – ligand programované buněčné smrti

Schéma převzato z Modré knihy, jak je uvedeno v textu, a sekundárně upraveno dle ESMO MBC guidelines 2021 (Gennari et al, Ann Oncol.; 2021)

tického TNBC je možno pacientce nabídnout podání sacituzumabu govitekanu. V dalších liniích pak pokračujeme standardní chemoterapií s výběrem dle celkového stavu pacientky,

předchozí léčby a předchozí toxicity terapie. Jednotlivé možnosti léčby mTNBC jsou ještě shrnuty v léčebném schématu z Modré knihy 2023 (Obr. 1).

LITERATURA

- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. Cancer statistic review. 1975-2016-SEER Statistics: SEER web site; 2019.
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer res. 2007;13(15):4429-4434.
- Lehmann B, Bauer J, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest. 2011;121(7):2750-2767.

- Burnstein M, Tsimelzon A, Poage G, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. Clin cancer Res. 2015;21(7):1688-1698.
- Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion 130): updated efficacy results from a randomised, double-b, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(1):44-59.

- Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2020;38(15suppl):1000.
- Bardia A, Hurvitz SA, Tolenay SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2021;384(16):1529-1541.
- Modrá kniha 2023. Available from: www.linkos.cz.

KNIŽNÍ NOVINKA



Monika Arenbergerová, Marek Pásek, Petr Arenberger

MALIGNÍ MELANOM – DIAGNOSTIKA A LÉČBA

Melanom je nejzávažnější kožní malignitou, v České republice je sedmým nejčastějším zhoubným nádorem vůbec, přičemž jeho výskyt stále narůstá. V devadesátých letech 20. století incidence v Česku přesáhla 1 000 případů ročně, dnes jsou tyto hodnoty více než dvojnásobné. Na melanom u nás každoročně umírá cca 350–400 nemocných. Dříve beznadějná situace pacientů s pokročilejším onemocněním se v posledních 10 letech začala měnit k lepšímu, zejména díky nástupu cílené a biologické léčby, včetně imunoterapie.

Kniha vychází z aktuálního doporučeného postupu (aktualizace k začátku roku 2023) a obsahuje precizní doporučení pro diagnostiku a léčbu této malignity. Je určena především onkologům a dermatologům, užitečná bude rovněž pro všechny lékařské profese, které se mohou podílet na diagnostice a léčbě melanomu.

Maxdorf 2023, 276 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-750-1, Cena: 795 Kč, Formát: 154×230 mm, pevná

Zachování fertility u mladých patientek s karcinodem prsu včetně nosiček mutací v genech *BRCA1*, *BRCA2*

Martina Zimovjanová

Onkologická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Zachování fertility u onkologických patientek neboli onkofertilita je relativně novým trendem. U patientek s karcinodem prsu s nesplněnými reprodukčními plány je možnost založení rodiny jeden ze zásadních parametrů kvality života po překonání onkologického onemocnění. Tento přehled si klade za cíl shrnout aktuální informace o možnostech zachování fertility u mladých nemocných. Dostupné a účinné možnosti pro zachování plodnosti zahrnují kryokonzervaci oocytů/embryí nebo kryokonzervaci ovariální tkáně. Při posuzování jednotlivých strategií je třeba pečlivě zvažovat charakteristiky pacientky, jejího onemocnění a typ léčby. Zachování ovariální funkce pomocí agonistů gonadotropin-releasing hormonu (GnRHa) během chemoterapie by mělo být nabízeno každé premenopauzální pacientce, která se obává vývoje předčasné ovariální insuficience, a to nezávisle na přání zachovat si plodnost. Současné dostupné výsledky potvrzují, že těhotenství, které vznikne po úspěšné léčbě karcinomu prsu, je bezpečné z hlediska dlouhodobých klinických výsledků pro ženu i pro dítě. Zachování plodnosti by mělo patřit mezi základní kameny multidisciplinární péče o mladou ženu s karcinodem prsu.

Klíčová slova: karcinom prsu, mutace v *BRCA1*, *BRCA2* genech, onkofertilita, kryoprezervace oocytů/embryí, těhotenství.

Preservation of fertility in young patients with breast cancer, including *BRCA1*, *BRCA2* mutation carriers

Preservation of fertility in cancer patients, also known as oncofertility, is a relatively new trend. For breast cancer patients with unfulfilled reproductive plans, the possibility of starting a family is a fundamental parameter of quality of life after overcoming cancer. This review aims to summarize current information on fertility preservation options for young patients. Available and effective options for preserving fertility include cryopreservation of oocytes/embryos or cryopreservation of ovarian tissue. When evaluating individual strategies, it is necessary to carefully consider the patient's characteristics, her disease, and the type of treatment. Preservation of ovarian function using gonadotropin-releasing hormone (GnRHa) agonists during chemotherapy should be offered to every premenopausal patient who is concerned about the development of premature ovarian insufficiency, regardless of her desire to preserve fertility. Currently, available results confirm that pregnancy that occurs after successful breast cancer treatment is safe in terms of long-term clinical outcomes for both the woman and the child. Fertility preservation should be one of the cornerstones of multidisciplinary care for young women with breast cancer.

Key words: breast cancer, mutations in *BRCA1*, *BRCA2* genes, oncofertility, cryopreservation of oocytes/embryos, pregnancy.

Úvod

Karcinom prsu je nejčastěji diagnostikovaným maligním nádorem u žen v reprodukčním věku (1). Pokroky v systémové léčbě patientek s časným onemocněním s využitím chemoterapie, endokrinní terapie, cílené terapie a nově

také imunoterapie vedou ke zlepšení celkového přežití nemocných (2). Většina mladých žen je kandidátkami k léčbě chemoterapií, která negativně ovlivňuje kvalitu života v důsledku krátkodobých a dlouhodobých vedlejších účinků léčby (3).

Gonadotoxicita je jedním z hlavních vedlejších účinků protinádorové léčby, způsobuje předčasnou ovariální insuficienci (POI) a souvisí s dalšími problémy, jako je sexuální dysfunkce, menopauzální symptomy a infertilita (4–6). Mezi rizikovými faktory neplodnosti hraje roli



MUDr. Martina Zimovjanová, Ph.D.
Onkologická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha
martina.zimovjanova@vfn.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(3):164-168
Článek přijat redakcí: 25. 4. 2023
Článek přijat k publikaci: 17. 5. 2023

věk ženy v době diagnózy karcinomu prsu, typ podávané chemoterapie a nepřímo také použití adjuvantní hormonální léčby po dobu 5–10 let (7). Riziko vývoje neplodnosti a nemožnost naplnit/dokončit reprodukční plány jsou nejčastějšími obavami u více než 50% patientek mladších 40 let s nově diagnostikovaným karcinodem prsu (2, 8). Navzdory vysokému zájmu patientek o těhotenství po léčbě karcinomu prsu je pouze část těchto nemocných referována k fertilitě zachovávacím výkonům (8, 9–12). Pravděpodobnost těhotenství u patientek po úspěšné léčbě karcinomu prsu je snižena (13), proto je nezbytné minimalizovat negativní dopad protinádorové léčby na reprodukční funkci. Dle mezinárodních guidelines je doporučeno nabídnout poradenství věnující se fertilitě a technikám zachovávacím plodnost všem patientkám s karcinodem prsu diagnostikovaným v reprodukčním věku (6, 14). Neřešení otázky fertility může vést k negativním konsekvencím v péči o nemocnou a k poklesu její adherence k adjuvantní hormonoterapii s nepříznivým dopadem na prognózu onemocnění (15–18). Průzkumy v řadě zemí odhalily významné mezery v povědomí o problematice onkofertility a suboptimální přístup k jednotlivým možnostem zachování fertility u mladých žen (19–23). Přibližně polovina lékařů, kteří se zabývají terapií patientek s karcinodem prsu, nikdy s nemocnými nekonzultovali otázku zachování fertility nebo těhotenství po úspěšné onkologické léčbě (20, 21).

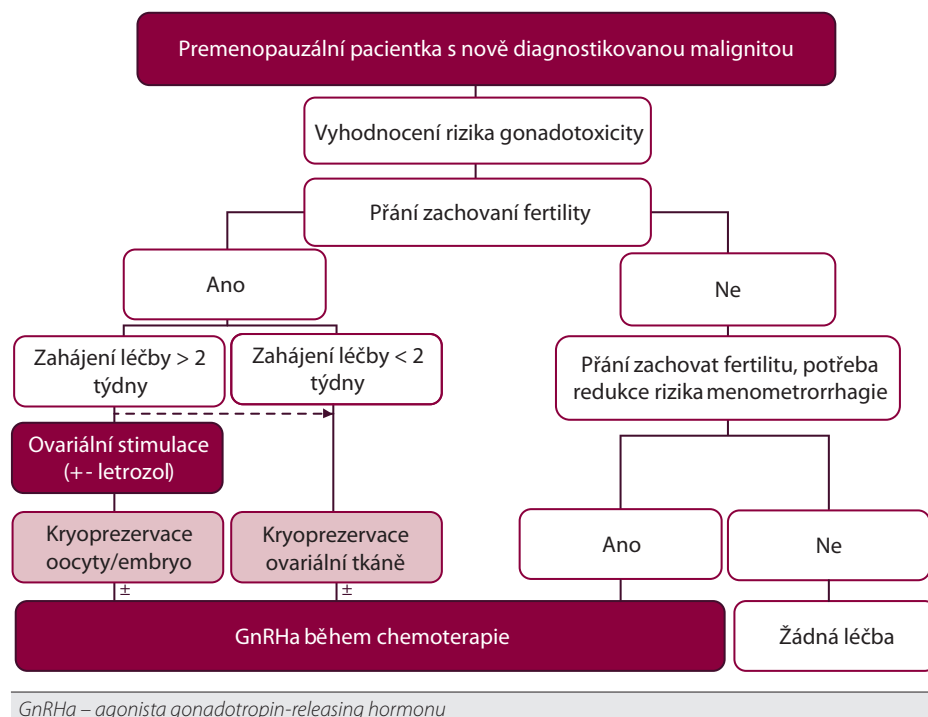
Tento přehled si klade za cíl shrnout aktuální informace o dostupných možnostech vedoucích k zachování fertility mladých žen s diagnózou karcinomu prsu a zdůraznit význam multidisciplinární spolupráce onkologů a odborníků zabývajících se reprodukční medicínou.

Možnosti zachování fertility

Aktuální mezinárodní guidelines (ESMO, ESHRE) doporučují komplexní poradenství týkající se onkofertility všem nemocným v reprodukčním věku s jakýmkoli typem nádorového onemocnění, a to co nejdříve po stanovení diagnózy před zahájením systémové protinádorové terapie (obrázek 1) (6, 14).

Prvním důležitým krokem poradenství je odhad rizika gonadotoxicity v souvislos-

Obr. 1. Algoritmus postupů vedoucích k zachování plodnosti/funkce vaječníků u patientek s nově diagnostikovaným nádorovým onemocněním (modifikováno dle ESMO guidelines; 2020)



ti s navrhovanou protinádorovou terapií. Je třeba zohlednit faktory týkající se pacientky i faktory týkající se nemoci/léčby, přičemž věk nemocné v době diagnózy a typ terapie jsou nejdůležitějšími parametry. Několik klinických studií hodnotilo použití sérových hladin anti-Müllerova hormonu (AMH) před, během a po onkologické léčbě k odhadu vlivu jednotlivých protinádorových léčebných postupů na ovariální rezervu (24). Zatímco gonadotoxicita standardní chemoterapie založené na antracyclinech a/nebo taxanech je dobře známa, stále chybí údaje o dopadu většiny cílených terapií a imunoterapie, které jsou k dispozici nebo vstupují do klinické praxe u patientek

s časným karcinodem prsu (tabulka 1) (25). Anti-HER2 terapie se zdá být poměrně bezpečná (26–29), zatímco adjuvantní hormonoterapie má nepřímý negativní dopad na ovariální rezervu s ohledem na délku jejího podávání po dobu 5 až 10 let s následným stárnutím vaječníků (6, 7).

Dalším faktorem, který může ovlivnit předčasné ovariální selhání, je přítomnost zárodečných patogenních variant v genech *BRCA1*, *BRCA2* (30). Kontroverzní výsledky přineslo několik studií zabývajících se otázkou, zda mohou být zárodečné mutace v genech *BRCA1* nebo *BRCA2* spojeny se sníženou ovariální rezervou u patientek s karcinodem

Tab. 1. Vyhodnocení gonadotoxicity onkologické léčby u patientek s karcinodem prsu (modifikováno dle ESHRE guidelines; 2020)

Riziko terapií indukované gonadotoxicity u karcinomu prsu	
Výše rizika	Typ protinádorové léčby
Vysoké riziko (> 80%)	■ Cyklofosamid-based režimy (s antracykliny a/nebo taxany: EC/AC samostatně nebo následně s T/P, TC) u patientek ≥ 40 let
Střední riziko (20–80%)	■ Cyklofosamid-based režimy (s antracykliny a/nebo taxany: EC/AC samostatně nebo následně s T/P, TC) u patientek 30–39 let
Nízké riziko (< 20%)	■ Cyklofosamid-based režimy (s antracykliny a/nebo taxany: EC/AC samostatně nebo následně s T/P, TC) u patientek ≤ 30 let ■ Weekly paclitaxel + trastuzumab
Velmi nízké nebo žádné riziko	■ Anti-HER2 cílená léčba: trastuzumab, lapatinib a T-DM1 (?) ■ Tamoxifen
Neznámé riziko	■ Většina cílené léčby (monoklonální protilátky, konjugáty protilátky s cytostatikem a tyrosinkinázové inhibitory) ■ Imunoterapie

EC/AC – epirubicin, doxorubicin, cyklofosamid, T – docetaxel, P – paclitaxel

prsu již před zahájením léčby (31–36). V publikované metaanalýze byly hodnoceny rozdíly v hodnotách AMH před léčbou u 828 pacientek, u 250 nemocných byly přítomny zárodečné patogenní varianty v *BRCA* genech (37). Zahrnuta byla čtyři centra hodnotící pacientky s diagnózou karcinomu prsu a jedno centrum se zdravými nosičkami zárodečných *BRCA* mutací. U nosiček mutací v *BRCA* genech byly pozorovány významně nižší hodnoty AMH ve srovnání s kontrolní skupinou (o 23 % nižší; $P = 0,02$). Tento rozdíl přetrvával i při vyloučení zdravých *BRCA* nosiček (o 25 % nižší; $P = 0,003$). Publikovaná data prokázala nižší hodnoty AMH u žen s mutacemi v *BRCA1* genu v porovnání s kontrolní skupinou (o 33 % nižší; $P = 0,004$), zatímco u žen s *BRCA2* mutacemi nebyl pozorován žádný rozdíl (o 7 % nižší; $P = 0,64$) (37). K jednoznačnému posouzení vlivu patogenních mutací v *BRCA* genech na ovariální rezervu a na léčbou indukovanou gonadotoxicitu je potřeba získat více informací, také s ohledem na dostupnost cílené léčby PARP inhibitory (olaparibem) u vysoce rizikových *BRCA* pozitivních pacientek s časným karcinodem prsu (38). **BRCA** nosičkám v České republice lze nabídnout preimplantační genetickou diagnostiku (PGD).

Kryokonzervace oocytů/embryí

Kryokonzervace oocytů a/nebo embryí je metodou první volby u mladých pacientek s karcinodem prsu, které si přejí zachovat plodnost (6, 14). Tato možnost by měla být nabídnuta preferenčně ženám ve věku ≤ 40 let při stanovení diagnózy; kryokonzervace by měla být dokončena před zahájením systémové protinádorové léčby (6, 39).

Pro tuto techniku je vyžadována kontrolovaná hyperstimulace ovulace, následovaná punkcí a sběrem zralých oocytů. Po odběru jsou zralé oocyty/oplodněná embrya kryokonzervována obvykle pomocí vitrifikace (40, 41). Pomocí protokolů „random start-náhodného začátku“ lze stimulaci vaječníků zahájit kdykoli během menstruačního cyklu (6, 14). Úspěch kryokonzervace vajíček/embryí je závislý na počtu vajíček, které byly po stimulaci vaječníků získány, což přímo souvisí s ovariální rezervou a s věkem pacientky v době zákroku (42). Předpokládaná pravděpodobnost narození živého dítěte z kryokonzervovaných vajíček

po jednom cyklu stimulace je $> 40\%$ u žen mladších 35 let. Odlišná je situace u pacientek starších 35 let, kdy pravděpodobnost narození živého dítěte je $< 30\%$, s výrazně sníženou pravděpodobností úspěchu po dosažení věku 40 let (43, 44). Nutno také připomenout legislativní aspekty při rozhodování mezi variantou kryokonzervace embryí a oocytů. Kryokonzervace embryí má sice lepší výsledky, ale má i nevýhody – žena ztrácí svou reprodukční autonomii, embrya jsou majetkem páru.

V roce 2018 byla publikována prospektivní kohortová studie, která srovnávala účinnost vitrifikace vajíček s metodou transplantace ovariální tkáně u žen podstupujících gonadotoxickou léčbu (45). V souboru 49 pacientek, které využily vlastní vitrifikovaná vajíčka, 20 žen otěhotnělo (41 %), zatímco úspěšnost transplantace ovariální tkáně dosáhla pouze 27 % (45). Oktay a spol. publikovali výsledky studie se stimulací vaječníků letrozolem u pacientek před zahájením (neo)adjuvantní chemoterapie. V souboru 131 nemocných s karcinodem prsu podstoupilo 33 žen 40 pokusů o přenos embryí, které vedly k 18 těhotenstvím a 25 narozením živého dítěte. Míra těhotenství (61 %) byla srovnatelná s výsledky, které se očekávají u zdravých žen podstupujících in vitro fertilizaci (46). Metaanalýza autorů Arecca a spol. se zabývala bezpečností kontrolované stimulace vaječníků (COS) (47). Do této metaanalýzy bylo zahrnuto celkem 15 studií ($n = 4\,643$ pacientek). 11 studií uvádělo výsledky u nemocných, které podstoupily COS při diagnóze karcinomu prsu před zahájením chemoterapie, zatímco 4 studie zahrnovaly bezpečnost technik asistované reprodukce (ART) po dokončení protinádorové léčby. Ve srovnání s pacientkami, které při diagnóze karcinomu prsu fertilitu zachovávající postupy nepodstoupily, měly pacientky s kontrolovanou stimulací ovarií snížené riziko recidivy (RR 0,58; 95 % CI 0,46–0,73) a úmrtnosti (RR 0,54; 95 % CI 0,38–0,76). Nebyly pozorovány žádné rozdíly v přežití bez výskytu události (EFS) (HR 0,76; 95 % CI 0,55–1,06). U žen s hormonálně pozitivním onemocněním, které podstoupily COS (počet studií: 2; $n = 355$ pacientek), byly dokonce pozorovány lepší výsledky v parametru EFS (HR 0,36; 95 % CI 0,20–0,65) (47). Výsledky metaanalýzy je třeba interpretovat s opatrností vzhledem k malé

uvedeným limitacím. Většina zahrnutých studií byly retrospektivní kohortové studie s možným selekčním bias (výběr pacientek s příznivými prognostickými charakteristikami) a s krátkou dobou sledování (část studií s follow-up < 5 let). Navzdory těmto omezením se jedná o povzbudivé výsledky pro mladé pacientky s karcinodem prsu, které chtějí podstoupit kryokonzervaci oocytů/embryí, dokonce i v případě hormonálně pozitivního onemocnění (47). K ovlivnění nárůstu koncentrace sérových hladin estradiolu během protokolu kontrolované ovariální stimulace je u pacientek s karcinodem prsu vhodné podat letrozol v dávce 5 mg/den od 1. dne stimulace s cílem snížit hladiny estradiolu bez negativního vlivu na účinnost metody (48).

Kryokonzervace ovariální tkáně

Kryokonzervace ovariální tkáně je alternativní strategií pro zachování fertility a ovariální funkce před zahájením gonadotoxické léčby v situaci, kdy není možné provést kryokonzervaci oocytů/embryí (6, 14). Tato technika nevyžaduje kontrolovanou ovariální stimulaci a protinádorová léčba může být zahájena velmi krátce po provedení procedury (6, 14, 49).

Kryokonzervace ovariální tkáně spočívá v provedení biopsie kůry obou vaječníků nebo podstoupení jednostranné ovairektomie laparoskopickou technikou s následnou kryokonzervací tkáně (50, 51). Jakmile je protinádorová léčba dokončena, může být provedeno rozmrazení a následná transplantace ovariální tkáně kdykoli, pokud nedojde k samovolnému obnovení ovariální funkce nebo k přirozenému početí (6). Hlavními faktory ovlivňujícími úspěšnost techniky jsou zkušenosti laboratoře s kryokonzervací tkáně a věk pacientky při stanovení diagnózy. Kryokonzervace se provádí metodou „slow freezing“. Tato technika by měla být prováděna pouze v centrech s odpovídající odborností, aby se maximalizovala úspěšnost celé procedury. Operace vaječníků může být provedena místně a tkáň transportována do centrální laboratoře. Kryokonzervace vaječnickové tkáně je jedinou možností zachování fertility u prepubertálních dívek, nedoporučuje se ve věku > 36 let a u žen s hodnotami AMH $< 0,5$ ng/l (52). Celosvětově vedla kryokonzervace vaječnickové tkáně k porodu cca 200 dětí s od-

hadovanou úspěšností živého porodu 40 % na pacientku. Přibližně polovina těhotenství vznikla přirozeným početím a třetina pomocí asistované reprodukce. U pacientek s časným karcinodem prsu se předpokládá velmi nízké riziko maligní kontaminace transplantované ovariální tkáně a také nízké riziko chirurgických komplikací spojených s tímto výkonem (6, 14, 49). Otázku bezpečnosti této strategie je nutno zvažovat u pacientek se zárodečnými mutacemi v genech *BRCA1*, *BRCA2*, u kterých je zvýšeno riziko karcinomu vaječníků (53); postup nutno řešit individuálně a dodržovat přísná kritéria pro transplantaci (54).

Dočasné potlačení funkce vaječníků pomocí agonistů gonadotropin-releasing hormonu (GnRHa) během chemoterapie

Použití GnRHa během chemoterapie má zajistit dočasné potlačení funkce vaječníků (farmakologická ochrana). Cílem této strategie je snížení rizika předčasné menopauzy a s ní souvisejících endokrinních vedlejších účinků. Tuto možnost lze nabídnout všem premenopauzálním ženám (cca do 45 let), které chtějí řešit zachování funkce vaječníků během chemoterapie. Podávání GnRHa není považováno za samostatnou metodu k zachování plodnosti, nenahrazuje jiné, účinnější metody. Pacientce, která zvažuje možnost těhotenství po léčbě karcinomu prsu, lze doporučit podávání GnRHa společně s provedením kryokonzervace oocytů/embryí (6, 14, 55). Metaanalýza 5 randomizovaných klinických studií u 873 pacientek s karcinodem prsu prokázala účinnost a bezpečnost použití GnRHa během chemoterapie (56). Podání GnRHa při chemoterapii vedlo k významnému snížení míry předčasné ovariální insuficience (z 30,9 % na 14,1 %; OR 0,38; 95 % CI 0,26–0,57). Tento efekt byl pozorován u všech pacientek bez ohledu na věk, stav hormonálních receptorů, typ a délku podávání chemoterapie. Byl zaznamenán vyšší počet těhotenství po léčbě ve skupině žen léčených GnRHa a chemoterapií ve srovnání s těmi, které byly léčeny pouze chemoterapií (37 % vs. 20 %; incidence RR 1,83; 95 % CI 1,06–3,15) (56). Neprokázal se statistický rozdíl v parametrech přežití bez onemocnění (DFS) (HR 1,01; 95 % CI 0,72–1,42)

ani rozdíl v celkovém přežití (OS) (HR 0,67; 95 % CI 0,42–1,06). Konzistentní bezpečnostní údaje byly publikovány v recentní finální analýze velkých randomizovaných studií fáze III SOFT a TEXT. Tyto studie zkoumaly efektivitu přidání GnRHa k adjuvantní endokrinní terapii u premenopauzálních žen s hormonálně pozitivním karcinodem prsu. Závěry studií doporučují u premenopauzálních pacientek dle výše jejich rizika podávat GnRHa po dobu až 5 let jako součást adjuvantní hormonoterapie (57, 58).

Těhotenství po léčbě karcinomu prsu

Cílem zachování plodnosti je zvýšení šancí na těhotenství u pacientek po onkologické léčbě. Řada mladých žen s karcinodem prsu má přání otěhotnět po ukončení terapie, nicméně pravděpodobnost další gravidity je snížena o 60 % ve srovnání se skupinou zdravých žen (RR 0,40; 95 % CI, 0,32–0,49) (13). Nedostatečné poradenství na téma onkofertility a omezený přístup ke strategiím zaměřeným na zachování plodnosti mohou být považovány za jedno z možných vysvětlení. Mnoho pacientek i část zdravotníků má obavy z možného negativního dopadu předchozí expozice cytostatik na těhotenství/dítě a z vlivu gravidity na léčebné výsledky nemocných s karcinodem prsu (19).

Lambertini a spol. publikovali systematické review a metaanalýzu 39 klinických studií, která prokázala, že pacientky s těhotenstvím po léčbě karcinomu prsu dosahují lepších klinických výsledků v parametrech přežití bez onemocnění (DFS) (HR 0,73; 95 % CI 0,56–0,94) i celkového přežití (OS) (HR 0,56; 95 % CI 0,46–0,67) ve srovnání s ženami s karcinodem prsu bez následného těhotenství (13). Tento přínos byl pozorován bez ohledu na charakteristiky pacientek (např. *BRCA* status), charakteristiky a rozsah nádoru (expres hormonálních receptorů, postižení uzlin), typ podané léčby, načasování a výsledek těhotenství. Analýza také uvádí obecné bezpečnostní údaje o narozených dětech. Nebyl zaznamenán významně zvýšený výskyt vrozených vad ve srovnání s těhotenstvím u zdravých žen v běžné populaci. Nicméně u pacientek po onkologické léčbě karcinomu prsu byl zaznamenán zvýšený výskyt předčasného porodu (OR 1,45; 95 %

CI 1,11–1,88), porodů sekcí (OR 1,14; 95 % CI 1,04–1,25) a nízké porodní hmotnosti novorozenců (OR 1,50; 95 % CI 1,31–1,73) (13).

První výsledky klinické studie POSITIVE (NCT02308085) byly prezentovány na loňské prosincové konferenci v San Antoniu (SABCC 2022). Jedná se o prospektivní studii, jejímž cílem je posoudit bezpečnost dočasného přerušení adjuvantní hormonální léčby v prvních 5 letech a úspěšnost těhotenství včetně zdravotního stavu narozených dětí (59). Do studie mohly být zařazeny premenopauzální nemocné s hormonálně pozitivním časným karcinodem prsu do 42 let, které si přály otěhotnět a byly léčeny adjuvantní hormonoterapií po dobu nejméně 18 měsíců a maximálně 30 měsíců. Primárním cílem studie bylo vyhodnocení intervalu bez karcinomu prsu (breast cancer-free interval, BCFI). Sekundární cíle studie zahrnovaly vyhodnocení počtů těhotenství a výsledky zdravotního stavu narozených dětí. Počet vrozených vývojových vad byl nízký (2 %) a nebyl jasně spojen s expozicí léčbě. V době této analýzy pokračovalo 76,3 % pacientek v hormonální terapii. Předběžné výsledky studie POSITIVE jsou povzbudivé z pohledu bezpečnosti dočasného přerušení hormonoterapie při těhotenství u pacientek s hormonálně pozitivním karcinodem prsu, další výsledky s delším mediánem sledování jsou s napětím očekávány.

Mezi faktory, které ovlivňují úspěšnost otěhotnění, se uvádí mladší věk ženy, nuliparita a absence adjuvantní endokrinní terapie. Zájem o budoucí těhotenství přetrvává po dobu > 5 let, těhotenství jsou zaznamenávána i u pacientek, které původně graviditu neřešily, ani neuskutečnily pokus o otěhotnění (60). Tato pozorování podporují význam komunikace postupů zachovávajících fertilitu a řešení otázky vhodné metody antikoncepce u mladých pacientek s karcinodem prsu.

Závěry

Pro všechny odborníky zapojené do péče o mladé ženy s karcinodem prsu je důležité orientovat se v problematice postupů zachovávajících fertilitu při onkologické léčbě. S pacientkami je třeba sdílet informace o rizicích vzniku ovariální insuficience/infertility při systémové onkologické léčbě. Zároveň je prio-

ritní informovat včas ženy o možnostech, jak plodnost a/nebo funkci vaječníků zachovat. Problematika onkofertility vyžaduje úzkou spolupráci mezi onkology a specialisty prac-

višť reprodukční medicíny. Zachování fertility by mělo patřit mezi základní předpoklady komplexní a kvalitní multidisciplinární péče o premenopauzální pacientku s karcinomem

prsu. Možnost mít vlastní děti je obrovská motivace a naděje pro mladé ženy, které se ocitly v těžké životní situaci vzhledem k nečekané diagnóze karcinomu prsu.

LITERATURA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708.
2. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ESMO 5th international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol*. 2022;33(11):1097-1118 S0923753422018580. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.007.
3. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3308-3314. doi: 10.1200/JCO.2015.65.8013.
4. Lambertini M, Goldrat O, Clatot F, et al. Controversies about fertility and pregnancy issues in young breast cancer patients: current state of the art. *Curr Opin Oncol*. 2017;29(4):243-252. doi: 10.1097/CCO.0000000000000380.
5. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, et al. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(5):386-405. doi: 10.1093/jnci/djr541.
6. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. Fertility preservation and posttreatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1664-1678. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.006.
7. Razeti MG, Spinaci S, Spagnolo F, et al. How I perform fertility preservation in breast cancer patients. *ESMO Open*. 2021;6(3). doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100112.
8. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(11):1151-1156.
9. Lambertini M, Fontana V, Massarotti C, et al. Prospective study to optimize care and improve knowledge on ovarian function and/or fertility preservation in young breast cancer patients: Results of the pilot phase of the PREgnancy and FERTility (PREFER) study. *Breast*. 2018;41:51-56. doi: 10.1016/j.breast.2018.06.012.
10. Blondeaux E, Massarotti C, Fontana V, et al. The PREgnancy and FERTility (PREFER) study investigating the need for ovarian function and/or fertility preservation strategies in premenopausal women with early breast cancer. *Front Oncol*. 2021;11. doi: 10.3389/fonc.2021.690320.
11. McCarter K, Stewart J, Gordhandas S, et al. The use of fertility preservation services for cancer patients: a single institution experience. *F&S Reports*. 2022;3(4):349-354 S2666334122000800. doi: 10.1016/j.xfre.2022.08.001.
12. Duraes M, Rathat G, Bringer-Deutsch S, et al. Fertility preservation in patients of childbearing age treated for breast cancer: A nationwide cohort study. *Breast*. 2022;64:121-126. doi: 10.1016/j.breast.2022.05.006.
13. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Pregnancy after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2021;39(29):3293-3305. doi: 10.1200/JCO.21.00535.
14. Anderson RA, Amant F, et al. The ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa052. doi: 10.1093/European/hoaa052.
15. Huiart L, Bouhnik AD, Rey D, et al. Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: Is it time to rethink the way it is prescribed? *Eur J Cancer*. 2012;48(13):1939-1946. doi: 10.1016/j.ejca.2012.03.004.
16. Pistilli B, Paci A, Ferreira AR, et al. Serum detection of nonadherence to adjuvant tamoxifen and breast cancer recurrence risk. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2762-2772. doi: 10.1200/JCO.19.01758.
17. Llarena NC, Estevez SL, Tucker SL, et al. Impact of fertility concerns on tamoxifen initiation and persistence. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(10):djv202. doi: 10.1093/jnci/djv202.
18. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(2):529-537. doi: 10.1007/s10549-010-1132-4.
19. Lambertini M, Di Maio M, Pagani O, et al. The BCY3/BCC 2017 survey on physicians' knowledge, attitudes and practice towards fertility and pregnancy-related issues in young breast cancer patients. *Breast*. 2018;42:41-49. doi: 10.1016/j.breast.2018.08.099.
20. Khan SZ, Arecco L, Villarreal-Garza C, et al. Knowledge, practice, and attitudes of physicians in low- and middle-income countries on fertility and pregnancy-related issues in young women with breast cancer. *JCO Glob Oncol*. 2022;8:e2100153. doi: 10.1200/GO.21.00153.
21. Kassem L, Mellas N, Tolba M, et al. Awareness and practices of Arab oncologists towards oncofertility in young women with cancer. *ecancer*. 2022;16:1388. doi: 10.3332/ecancer.2022.1388.
22. Ayuandari S, Khasanah N, Riyanti I, et al. Current awareness and attitude toward fertility preservation in Indonesia: a nationwide survey among health-care providers. *J Hum Reprod Sci*. 2021;14(1):81. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_239_20.
23. García A, Candás G, Bemí A, et al. Survey of professionals on breast cancer, fertility preservation and pregnancy in Argentina. *ecancer*. 2021;15:1183. doi: 10.3332/ecancer.2021.1183.
24. Anderson RA, Cameron D, Clatot F, et al. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve and premature ovarian insufficiency in children and women with cancer: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2022;28(3):417-434. doi: 10.1093/humupd/dmac004.
25. Lambertini M, Marrocco C, Spinaci S, et al. Risk of gonadotoxicity with immunotherapy and targeted agents remains an unsolved but crucial issue. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(7):e13779. doi: 10.1111/eci.13779.
26. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, et al. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer*. 2010;116(4):791-798. doi: 10.1002/cncr.24835.
27. Lambertini M, Campbell C, Bines J, et al. Adjuvant anti-HER2 therapy, treatment-related amenorrhea, and survival in premenopausal HER2-positive early breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(1):86-94. doi: 10.1093/jnci/djy094.
28. Ruddy KJ, Guo H, Barry W, et al. Chemotherapy-related amenorrhea after adjuvant paclitaxel-trastuzumab (APT trial). *Breast Cancer Res Treat*. 2015;151(3):589-596. doi: 10.1007/s10549-015-3426-z.
29. Ruddy KJ, Zheng Y, Tayob N, et al. Chemotherapy-related amenorrhea (CRA) after adjuvant ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) compared to paclitaxel in combination with trastuzumab (TH) (TBCRC033: ATEMPT Trial). *Breast Cancer Res Treat*. 2021;189(1):103-110. doi: 10.1007/s10549-021-06267-8.
30. Vuković P, Peccatori FA, Massarotti C, et al. Preimplantation genetic testing for carriers of BRCA1/2 pathogenic variants. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;157. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103201.
31. Titus S, Li F, Stobezki R, et al. Impairment of BRCA1-related DNA doublestrand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med*. 2013;5(172). doi: 10.1126/scitranslmed.3004925.
32. van Tilborg TC, Broekmans FJ, Pijpe A, et al. Do BRCA1/2 mutation carriers have an earlier onset of natural menopause? *Menopause*. 2016;23(8):903-910. doi: 10.1097/GME.0000000000000633.
33. Johnson L, Sammel MD, Domchek S, et al. Antimüllerian hormone levels are lower in BRCA2 mutation carriers. *Fertil Steril*. 2017;107(5):1256-1265.e6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.016.
34. Gunnala V, Fields J, Irani M, et al. BRCA carriers have similar reproductive potential at baseline to noncarriers: comparisons in cancer and cancer-free cohorts undergoing fertility preservation. *Fertil Steril*. 2019;111(2):363-371. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.014.
35. Michaelson-Cohen R, Mor P, Srebnik N, et al. T. BRCA mutation carriers do not have compromised ovarian reserve. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(2):233-237. doi: 10.1097/IGC.0000000000000058.
36. Lambertini M, Goldrat O, Ferreira AR, et al. Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2018;29(1):237-243. doi: 10.1093/annonc/mdx639.
37. Turan V, Lambertini M, Lee DY, et al. Association of Germline BRCA pathogenic variants with diminished ovarian reserve: a meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):2016-2024. doi: 10.1200/JCO.20.02880.
38. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2- mutated breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215.
39. Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1657-1665. doi: 10.1056/NEJMr1614676.
40. Lambertini M, Pescio MC, Viglietti G, et al. Methods of controlled ovarian stimulation for embryo/oocyte cryopreservation in breast cancer patients. *Expert Rev Qual Life Cancer Care*. 2017;2(1):47-59. doi: 10.1080/23809000.2017.1270760.
41. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2011;96(2):277-285. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.030.
42. von Wolff M, Bruckner T, Strowitzki T, et al. Fertility preservation: ovarian response to freeze oocytes is not affected by different malignant diseases – an analysis of 992 stimulations. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(9):1713-1719. doi: 10.1007/s10815-018-1227-0.
43. Lawrenz B, Jauckus J, Kupka M, et al. Efficacy and safety of ovarian stimulation before chemotherapy in 205 cases. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2871-2873. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.054.
44. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, et al. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod*. 2018;33(12):2222-2231. doi: 10.1093/humrep/dey321.
45. Diaz-Garcia C, Domingo J, García-Velasco JA, et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2018;109(3):478-485.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.018.
46. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, et al. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(22):2424-2429. doi: 10.1200/JCO.2014.59.3723.
47. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2022;37(5):954-968. doi: 10.1093/humrep/deac035.

Další literatura u autorky a na www.onkologics.cz

Karcinom prsu a gravidita

Marta Krásenská

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souběh onemocnění karcinomem prsu a těhotenství narůstá vzhledem k odsouvání mateřství do pozdějšího věku. Sdělení se věnuje popisu nově navrhovaného dělení na karcinom prsu v graviditě a karcinom prsu v období po porodu, které se liší biologickými vlastnostmi a prognózou. Těhotenství po léčbě karcinomu prsu bylo dlouho považováno za nevhodné, zejména u nemocných s hormonálně dependentní formou onemocnění (luminální karcinomy). Na základě dostupných dat se však ukazuje, že těhotenství u žen v remisi po léčbě pro karcinom prsu je možné a bezpečné, a to i při použití technik asistované reprodukce.

Klíčová slova: karcinom prsu v těhotenství, karcinom prsu po porodu, těhotenství po karcinomu prsu, asistovaná reprodukce, mladé ženy.

Breast cancer and pregnancy

The coincidence of breast cancer and pregnancy is increasing due to the postponement of childbearing until later in life. This article describes the newly proposed division into breast cancer in pregnancy and breast cancer in the postpartum period, which differ in biological characteristics and prognosis. Pregnancy after treatment for breast cancer has long been considered inappropriate, especially in patients with hormone-dependent forms of the disease (luminal carcinomas). However, the available data show that pregnancy in women in remission after treatment for breast cancer is possible and safe, even with the use of assisted reproductive techniques.

Key words: pregnancy-associated breast cancer, postpartum breast cancer, pregnancy following breast cancer, assisted reproductive technology, young women.

Úvod

Onemocnění zhoubným nádorem v době těhotenství je vzácné. Uvádí se, že je diagnostikováno přibližně u jedné z 1 000 těhotných žen. Nejčastěji jde o nádory prsu, děložního čípku, melanom a hematologické malignity (1). Karcinom prsu v graviditě představuje asi 4 % případů karcinomu prsu u žen mladších 45 let, v Evropě je ročně diagnostikováno kolem 2 000–4 000 žen s karcinomem prsu v těhotenství (2). Výskyt nádorových onemocnění stoupá s věkem (3). Častější souběh gravidity a nádorového onemocnění souvisí přímo s trendem odkládání mateřství do pozdějšího věku (4), který v rozvinutých zemích v posledních desetiletích pozorujeme. Těhotenství má duální vliv na riziko karcinomu prsu, riziko stoupá po porodu (období může

trvat 5–10 let), poté nastupuje ochranný vliv (redukce rizika karcinomu prsu o 7 % každým těhotenstvím), zejména pokud je žena v době prvního porodu mladší 26 let, pozdní věk prvního těhotenství (nad 35 let) riziko zvyšuje. Laktace se považuje za ochranný faktor pro vznik karcinomu prsu (5).

Karcinom prsu v souvislosti s těhotenstvím

Dlouhodobě byl v literatuře používán termín „karcinom prsu v souvislosti s těhotenstvím“ případně „karcinom prsu spojený s těhotenstvím“ (pregnancy-associated breast cancer, PABC), jako označení pro karcinomy prsu, které byly diagnostikovány v době těhotenství a během období do 1 roku po porodu (6).

Karcinom prsu v těhotenství byl v minulosti onemocněním s velmi špatnou prognózou. Práce z 50. let 20. století hodnotila přežití pacientek s karcinomem prsu v těhotenství, přičemž 10leté přežití před rokem 1920 bylo 0%, a v období mezi léty 1941–1950 22,4 % (7). Špatná prognóza těhotných žen s karcinomem prsu souvisela s pokročilým onemocněním v době diagnózy a odkladem zahájení léčby, a to včetně operace. Prognózu nemocných zlepšilo zavedení operativy do standardu léčby karcinomu prsu v těhotenství a podání chemoterapie pacientkám ve druhém a třetím trimestru, což se ukázalo být bezpečné pro plod. Prognózu pacientek s karcinomem prsu v těhotenství hodnotila řada klinických studií, a to s rozdílnými výsledky. Některé ukázaly nepříznivou prognózu, jiné srovnatelnou

MUDr. Marta Krásenská

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

krasenska@mou.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(3):169-174

Článek přijat redakcí: 16. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 23. 5. 2023

prognózu v parametru celkového přežití těhotných a netěhotných žen s karcinomem prsu (7). V metaanalýze 30 studií, publikované **Azime** a kolegy v roce 2012 (8), se ukázalo, že zde některé studie zařazovaly nemocné, které byly 5 až 10 roků po porodu. Metaanalýza zahrnuje 3 628 případů a 37 100 kontrol zařazených do studií v letech 1969–2012. Pacientky s PABC měly signifikantně vyšší riziko úmrtí ve srovnání s netěhotnými nemocnými s karcinomem prsu (poměr rizik, HR: 1,44; 95% interval spolehlivosti, 95% CI [1,27–1,63]). V analýze podskupin se nicméně jasně ukázal trend horší prognózy pro pacientky, jejichž onemocnění bylo diagnostikováno v období po porodu (HR: 1,84; 95% CI [1,28–2,65]) ve srovnání s těmi, které byly diagnostikovány v těhotenství (HR: 1,29; 95% CI [0,74–2,24]). **Amant** a kolegové publikovali v roce 2013 práci, ve které neprokázali statisticky významně horší prognózu těhotných pacientek s karcinomem prsu ($n = 447$) ve srovnání s netěhotnými ($n = 865$) v parametrech recidivy onemocnění (HR 1,34; $p = 0,14$) a celkového přežití (HR 1,19; $p = 0,51$). Faktory spojenými s horší prognózou byly opožděná diagnóza a opožděná nebo modifikovaná léčba (7).

Nově navrhovaná klasifikace

Nově je odborníky na problematiku karcinomu prsu a gravidity (6) navrhováno dělení na dvě skupiny:

1. **karcinom prsu v graviditě** (breast cancer that occurs during pregnancy, **PrBC**)
2. **karcinom prsu v období po porodu** (breast cancer that occurs during the postpartum period, **PPBC**), přičemž poporodní období má být dle nových dat prodlouženo z 1 roku na 5–10 let

Každý typ má jedinečné biologické vlastnosti a prognózu.

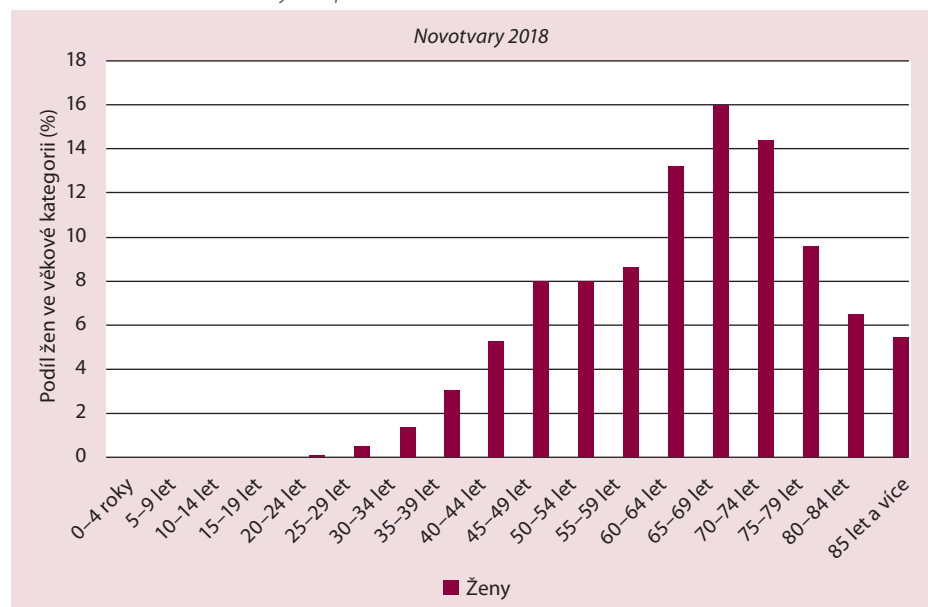
Ačkoliv byly u karcinomu prsu v těhotenství popsány genetické odlišnosti a horší celkové přežití v některých publikacích (9), velké kohortové studie ukázaly, že klinické charakteristiky a prognóza jsou stejné jako u mladých netěhotných žen (6, 10). Karcinomy prsu, které se objeví v období 5–10 let po porodu, představují 35–55 % všech případů karcinomu prsu u žen mladších 45 let (6). Jsou spojeny s více než dvojnásobně zvýšeným rizikem metastazování a horším celkovým pře-

žitím ve srovnání s onemocněním mladých, premenopauzálních žen během těhotenství, a těch, které dosud nebyly těhotné (6). Tato špatná prognóza přetrvává při korelaci na několik klinickopatologických faktorů, jako jsou věk v době diagnózy, rok diagnózy, stadium, grade tumoru a stav hormonálních receptorů.

Karcinom prsu v těhotenství (PrBC)

Nejčastěji se projeví jako rezistence v prsu, kterou si pacientka vyhmátá. Ženy do 45 let nejsou pravidelně sledovány v rámci screeningu a onemocnění může být zjištěno v pokročilejším stadiu. Každá nejasná rezistence v prsu v těhotenství má být ověřena biopsií. V případě zjištění nádorového onemocnění doporučujeme odeslat nemocnou do komplexního onkologického centra k došetření a naplánování léčebného postupu v multidisciplinárním týmu, který má zahrnovat kromě onkologického týmu také gynekologa a neonatologa (1). Obecně se postupuje co nejvíce jako u běžného onemocnění karcinomem prsu, avšak s ohledem na fázi těhotenství, na kontraindikaci jednotlivých vyšetřovacích technik a léčebných modalit (11). Jak již bylo uvedeno, karcinom prsu v těhotenství má obvykle prognózu srovnatelnou s prognózou onemocnění identického stadia a fenotypu netěhotné pacientky stejného věku (6).

Graf 1. Věková struktura C50, období 2014–2018. Citace: Novotvary 2018 – Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice. Zhoubný novotvar prsu (C50) u žen. Available from: <https://www.uzis.cz/res/fi/008352/novotvary2018.pdf>. Cited: 15.5.2023.



Diagnostika

Histopatologická diagnóza se stanovuje z core biopsie podezřelé léze (11). Patolog by měl být informován o graviditě pacientky. U těhotných žen je nejčastějším typem onemocnění high-grade invazivní karcinom NOS (not otherwise specified), ve srovnání s netěhotnými pacientkami jde častěji o stadium II, větší tumory s poškozením axilárních uzlin, grade 3 tumory, s negativními hormonálními receptory (48,4 % vs. 34 %), triple-negativní karcinomy (38,9 % vs. 26,9 %). HER2 pozitivní onemocnění v souborech představuje 29,2 %, méně často jde o luminal A typ (12).

Staging onemocnění

Z diagnostických metod je nutné použít takové, aby se co nejvíce omezila zátěž plodu ionizujícím zářením. K vyšetření prsou, břicha a pánve se používá ultrazvuk, rentgenový snímek hrudníku a mamografii je možné bezpečně provést při stínění břicha. Magnetickou rezonanci bez podání gadolinia je možné použít pro vyloučení kostních a mozkových metastáz, v případě potřeby indikujeme celotělovou magnetickou rezonanci bez kontrastní látky. Nevhodnými vyšetřeními jsou scintigrafie skeletu, PET (pozitronová emisní tomografie) a jakékoliv CT (počítačová tomografie). Nádorové markery (CA 125, CA 15-3) mohou být v těhotenství zvýšeny a neměly by být v péči o tyto pacientky využívány pro rozhodování o léčbě (1, 11).

Lokální léčba

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba může být bezpečně použita v kterékoliv fázi těhotenství. Neměla by být odkládána, pokud je v léčebném plánu zásadní. Během prvního trimestru je mírně zvýšené riziko abortu. Obecně je doporučený rozsah chirurgického výkonu stejný jako u netěhotných žen. Totální mastektomie by neměla být indikována pouze z důvodu těhotenství, ale na základě rozsahu onemocnění. V případě, že si pacientka přeje parciální mastektomii v prvním trimestru těhotenství, má být poučena o vyšším riziku lokální recidivy z důvodu odkladu adjuvantní radioterapie do období po porodu. V graviditě je možné bezpečně provést biopsii sentinelové lymfatické uzliny po značení lymfoscintigrafií (velmi malá dávka záření pro plod), použití patentové modři (blue dye) se nedoporučuje pro potenciální riziko závažné anafylaktické reakce (1, 11, 13).

Radioterapie

Radioterapie se v době těhotenství nepoužívá pro závažná rizika (riziko indukova-

né malignity v dětství, sterilita, intrauterinní restrikce růstu, mentální retardace, úmrtí plodu), odkládá se do období po porodu (11).

Systémová léčba

Pravidla pro systémovou léčbu shrnuje tabulka 1.

Chemoterapie

Chemoterapie je kontraindikována v prvním trimestru z důvodu vyššího rizika malformací (až 20 %), zatímco ve druhém a třetím trimestru byl popsán výskyt malformací shodný s výskytem v běžné (neléčené) populaci (3–6 % v různých souborech). Za bezpečné období pro zahájení léčby se považuje 13.–14. týden gravidity. Standardně je možné podat antracykliny (adriamycin, epirubicin týdně, nebo kombinaci AC a EC s cyklofosfamidem), taxany (ideálně paklitaxel 1× týdně, případně docetaxel 1× za 3 týdny s rizikem myelotoxicity). Fluorouracil nezvyšuje účinnost chemoterapie s antracykliny a taxany a neměl by se v léčbě karcinomu prsu používat. V těhotenství se nedoporučuje používat AC v době denzního podání 1× za 14

dní z důvodu rizika závažné myelotoxicity, klinicky významné anémie, febrilní neutropenie přes profylaktické podání růstových faktorů granulocytů a novorozenecké sepse plodu. Doporučuje se konvenční interval podání 21 dní. U triple negativního karcinomu prsu je možné v případě potřeby podat platinové deriváty, které v neoadjuvanci signifikantně zvyšují procento dosažených kompletních patologických remisí (karboplatina má lepší bezpečnostní profil). Chemoterapie se má podávat v dávce na aktuální povrch těla, vypočítaný před každým cyklem léčby dle narůstající hmotnosti pacientky (1, 11, 13).

Cílená anti-HER2 terapie, checkpoint inhibitory, bevacizumab

Cílená anti-HER2 léčba trastuzumabem je v těhotenství kontraindikována, může způsobit ve druhém a třetím trimestru oligohydramnion/anhydramnion (1, 11, 13). V literatuře jsou nicméně popsány případy náhodné aplikace trastuzumabu těhotným ženám v prvním trimestru, které tento nežádoucí účinek neměly, stejně jako nebyly zaznamenány případy malformací plodu. V situaci, kdy je ženě podán

Tab. 1. ESMO doporučení pro systémovou léčbu pacientek s karcinomem prsu v těhotenství, s ohledem na gestační stáří v době diagnózy a subtyp karcinomu prsu. Zpracováno podle: Peccatori FA, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;suppl 6:160-170. Garutti M, et al. Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. ESMO Open. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100276>

Subtyp karcinomu prsu	Doporučení
Luminální (hormonálně senzitivní)	Hormonoterapie (LHRH, tamoxifen) je v těhotenství kontraindikována. <u>Časné onemocnění (neoadjuvance, adjuvance)</u> i. N+ onemocnění a/nebo agresivní biologické chování (luminal B), vyčkat do druhého trimestru a zahájit chemoterapii na bázi antracyklinů. Pacientky dg. ve třetím trimestru posoudit individuálně, u některých může být systémová léčba odložena do období po porodu. ii. N- onemocnění, nízká proliferace (luminal A), sledovat do porodu, poté zahájit adjuvantní léčbu. <u>Metastatické onemocnění</u> i. Vyčkat do druhého trimestru a zahájit chemoterapii na bázi antracyklinů.
HER2-pozitivní	HER-2 cílená léčba je v těhotenství kontraindikována. <u>Časné onemocnění (neoadjuvance, adjuvance)</u> i. Vyčkat do druhého trimestru a zahájit chemoterapii na bázi antracyklinů, pokračovat do porodu. Sekvenčně lze v případě potřeby podat taxany. ii. Trastuzumab přidat po porodu. iii. Pacientky dg. ve třetím trimestru by měly zahájit chemoterapii a pokračovat do 34. týdne (36. týdne v případě podání týdenního paklitaxelu) s cílem porodu v termínu (37. týden a později). <u>Metastatické onemocnění</u> i. Pokud je nutné zahájit ihned v prvním trimestru léčbu chemoterapií a/nebo trastuzumabem (a pertuzumabem), diskutovat s pacientkou ukončení těhotenství. V opačném případě (včetně dg. ve druhém a třetím trimestru) postupovat jako u časného onemocnění.
Triple negativní	Podání checkpoint inhibitorů je v těhotenství kontraindikováno (riziko spontánních abortů, porodu mrtvého plodu, předčasného porodu). <u>Časné onemocnění</u> i. Vyčkat do druhého trimestru a zahájit režim na bázi antracyklinů, pokračovat do porodu. Sekvenčně mohou být podány taxany. ii. Pacientky dg. ve třetím trimestru by měly zahájit chemoterapii a pokračovat do 34. týdne (36. týdne v případě týdenního paklitaxelu) s cílem porodu v termínu. iii. Checkpoint inhibitory přidat po porodu. <u>Metastatické onemocnění</u> i. Pokud je nutné zahájit urgentně chemoterapii a imunoterapii (checkpoint inhibitory) v prvním trimestru, diskutovat s pacientkou ukončení těhotenství. V opačném případě postupovat jako u časného onemocnění.

trastuzumab v počtu 1 až 2 cyklů a následně je zjištěno časné stadium gravidity, není na místě doporučovat ukončení těhotenství (13). K podání pertuzumabu v graviditě nejsou k dispozici data, stejně jako u lapatinibu (je znám pouze případ náhodného podání v graviditě, které nebylo provázáno nežádoucími účinky). Plánované podání je nutno odložit do období po porodu (14). Totéž platí pro imunoterapii (checkpoint inhibitory), bevacizumab, PARP inhibitory (olaparib) a inhibitory cyklin-dependentních kináz (CDK4/6 inhibitory) (12).

Hormonoterapie

Hormonoterapie (goserelin, tamoxifen, inhibitory aromatázy) je v těhotenství kontraindikována (1, 11, 12).

Podpůrná léčba

Doporučení pro použití podpůrné léčby při chemoterapii shrnuje tabulka 2. Je prokázána bezpečnost ondansetronu, metylprednisolonu, ranitidinu a omeprazolu. Růstové faktory granulocytů (filgrastim) je v případě potřeby možné podat, v těhotenství ale preferujeme režimy chemoterapie, u kterých je nižší riziko neutropenie a není nutná primární profylaxe (11, 13).

Bezpečnost léčby karcinomu prsu v těhotenství po plod

Léčba karcinomu prsu chemoterapií v prvním trimestru těhotenství je kontraindikována pro vysoké riziko malformací (až 20 %) (1). Ukončení těhotenství nezlepšuje prognózu pacientky a obecně je nedoporučujeme (11).

Výjimku může představovat metastatické onemocnění nebo časný karcinom prsu vysokého rizika, diagnostikovaný v prvním trimestru (11). Podání chemoterapie ve druhém a třetím trimestru je bezpečné z pohledu rizika malformací, může vést k restrikci intrauterinního růstu plodu, ve srovnání s běžnou populací je častější předčasný porod. Průměrné gestační stáří plodu v době porodu je 36.–37. týden. Chemoterapii se doporučuje podat nejpozději 2–3 týdny před plánovaným termínem, abychom zabránili porodu v době největší myelosuprese (riziko pro matku i plod). Pokud je aplikován paklitaxel týdně, riziko neutropenie je nízké (13). Děti vystavené v děloze antracyklinům by měly být sledovány kardiologem (ekg, echokardiografie).

Ve studii publikované v roce 2015 Amantem a kolegy (7) se 61,2 % dětí z celkového počtu 79 s prenatální expozicí chemoterapii, narodilo předčasně (gestační věk, medián 36 týdnů, rozmezí 27–41). Medián porodní váhy byl 2 705 g (rozmezí 720–4 690 g). Ve studii nebyl při mediánu sledování 22 měsíců prokázán negativní vliv prenatální expozice nádorovému onemocnění matky a léčbě na kognitivní, srdeční funkce a celkový vývoj dětí po porodu. Kognitivní funkce korelovaly s gestačním stářím plodu při narození (13). Nejdůležitější pro prognózu dítěte je tedy zabránit předčasnému porodu, pravidelně sledovat matku i plod, intenzivněji v případě komplikací (gestační diabetes, hypertenze). Po porodu by měla být histologicky vyšetřena placenta k vyloučení metastatického postižení (riziko je však extrémně nízké). Pokračování v onkologic

ké léčbě je možné krátce po nekomplikovaném porodu, zpravidla po týdnu.

Karcinom prsu v období po porodu (PPBC)

Karcinom prsu, který se objeví u žen mladších 45 let během 5–10 let po porodu (PPBC), je spojen s asi 2× zvýšeným rizikem vzdálených metastáz a s horším přežitím ve srovnání s karcinodem prsu diagnostikovaným u mladých, premenopauzálních žen během těhotenství a bez souvislosti s těhotenstvím (6). Tuto špatnou prognózu je možno vysvětlit několika mechanismy (vyšší výskyt triple negativního subtypu, opožděná diagnóza onemocnění u žen krátce po porodu, v laktaci, změny v mikroprostředí prsní žlázy po porodu, zvyšující riziko PPBC) (5).

Během těhotenství dochází v rámci přípravy na laktaci k proliferaci a diferenciaci epitelu mléčné žlázy. Po porodu, pokud není zahájena laktace, případe později při odstavení dítěte, dochází k remodelaci žlázy do stavu, který je morfologicky a funkčně identický se stavem před těhotenstvím. Tento proces se označuje jako **involute**. Během ní dochází k apoptóze (programované buněčné smrti) 50–90 % sekrečních buněk epitelu. Odolnost vůči buněčné smrti hraje důležitou roli při vzniku nádorů. V mikroprostředí involující prsní žlázy probíhají procesy podobné procesu hojení ran (influx imunosupresivních buněk, sekrece imunosupresivních cytokinů, zvýšená novotvorba lymfatických cév, aktivace fibroblastů, ukládání extracelulární matrix). V situaci,

Tab. 2. Podpůrná léčba k chemoterapii v těhotenství. Zpracováno podle: Loibl S, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy adapting recent advances in breast care for pregnant patients. JAMA Oncol. 2015;1(8):1145-1153

Léková skupina	Látka	Doporučení
Antiemetika 5-HT3 antagonisté	Ondansetron, palonosetron, granisetron, tropisetron, dolasetron	Ondansetron během gravidity není spojen se signifikantně zvýšeným rizikem závažných komplikací pro plod. Ostatní 5-HT3 antagonisté nemají dostatek bezpečnostních dat. Granisetron zřejmě nepřestupuje přes placentu.
Inhibitory neurokininu	Aprepiptant, fosaprepitant	Nejsou k dispozici bezpečnostní data. Ojedinelá podání bez závažných nežádoucích účinků. V případě nutnosti lze podat.
Kortikosteroidy	Dexametazon, betametazon, methylprednisolon	Dexametazon je kontraindikován během I. trimestru (riziko rozštěpu patra). Po dexametazonu a betametazonu poruchy pozornosti. Preferovanou variantou je methylprednisolon .
H1 antagonisté H2 antagonisté	Cimetidin, ranitidin	Bezpečné podání. Není zvýšené riziko malformací. Lze použít v prevenci alergických reakcí.
Inhibitory protonové pumpy	Omeprazol, pantoprazol	In vitro myorelaxační účinek.
Kolonie stimulující faktory G-CSF	Denní podání (filgrastim, lenograstim) nebo dlouhodobě působící (pegfilgrastim, lipegfilgrastim)	Bezpečnostní data o podání během těhotenství jsou limitovaná. V souboru 34 dětí, které byly exponovány denní léčbě G-CSF, nebyly hlášeny žádné případy splenomegalie ani zvýšené riziko oportunních infekcí.

H1 – histaminový H1 receptor, H2 – histaminový H2 receptor, G-CSF – faktor stimulující granulocyty, 5-HT3 – 5-hydroxytryptamin

kdy je ve žláze přítomno subklinické nádorové onemocnění, všechny tyto procesy přispívají k progresi primárního tumoru a metastazování. Nádorové buňky, které by jinak byly rozeznány a zničeny imunitním systémem, mají větší šanci přežít a dělit se. Proteolytické fragmenty extracelulární matrix se podílejí na buněčné signalizaci, ovlivňují expresi genů, přímo stimulují nádorový růst, motilitu a invazi. Mikroprostředí involující prsní žlázy poskytuje strukturální síť pro buněčnou migraci, která vede k buněčné invazi a metastazování. Toto alterované mikroprostředí může ve žláze přetrvávat několik roků po porodu, což vysvětluje špatnou prognózu karcinomu prsu diagnostikovaného v poporodním období (5).

Munguía a kolegové (16) zkoumali mortalitu na karcinom prsu ve skupině 92 794 mexických žen rozdělených do 5 skupin podle délky laktace (bez laktace, <6 měsíců, 6–11 měsíců, 12–23 měsíců, ≥24 měsíců). Zjistili, že delší interval laktace je spojen s nižší mortalitou. V jiné studii (Stensheim a kolegové) bylo pozorováno vyšší riziko úmrtí ze specifické příčiny během období kojení, které bylo definováno jako doba od porodu do 6 měsíců (17). V práci publikované v roce 2013 (Callihan a kolegové), retrospektivní kohortové studii na souboru 619 žen ve věku ≤45 let, kterým byl diagnostikován karcinom prsu v období mezi lety 1981–2011, bylo popsáno přibližně trojnásobné zvýšení rizika vzdálené rekurence (HR 2,80) a úmrtí (HR 2,65) žen, kterým bylo onemocnění diagnostikováno do 5 let po porodu, ve srovnání s ženami, které nikdy nerodily (n = 125). Pacientky, které onemocněly do 5 let od posledního porodu, měly vyšší pravděpodobnost vzdálené rekurence v 5 letech (31,1 %) a nižší celkové přežití v 5 letech (65,8 %) ve srovnání s nulliparami (14,8 % resp. 98,0 %). Horší prognóza pacientek přetrvávala po korekci podle biologického subtypu, stadia onemocnění a roku, ve kterém bylo diagnostikováno (15).

Ochranný vliv déletrvajících laktace

Laktace může prodloužit proces buněčné diferenciaci, což vede k úplné diferenciaci epitelových buněk mléčné žlázy. Delší období kojení snižuje počet menstruačních cyklů a tím redukuje expozici prsní žlázy účinku hormonů, což může snížit riziko zejména luminálních karcinomů. Uvádí se, že každých 12 měsíců kojení snižuje riziko o 4,3 %, u žen,

kteří kontinuálně kojily 2 roky, se riziko snižuje o 33 % (nezávisle na věku porodu). Zdá se, že ženy s větším počtem porodů, které vůbec nekojily, jsou ve zvýšeném riziku vzniku triple negativního karcinomu prsu (5).

Těhotenství po léčbě karcinomu prsu

Na konferenci San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) v roce 2022 byly prezentovány první výsledky studie POSITIVE, které byly písemně publikovány nyní v květnu 2023 v časopise New England Journal of Medicine (18). Tato jednoramenná studie umožňovala pacientkám ve věku 42 let a mladším, s karcinodem prsu stadia I, II a III, které si přály těhotenství, dočasně přerušit adjuvantní hormonální léčbu, kterou v době zařazení do studie užívaly 18–30 měsíců. Maximální doba, umožňující vysazení hormonální léčby na alespoň 3 měsíce před otěhotněním, následnou graviditu, případně kojení, byla stanovena na 2 roky. Následně by měly nemocné dokončit plánovanou hormonoterapii v doporučené délce (5–10 let). Primárním cílem studie byl počet událostí, definovaných jako lokální, regionální nebo vzdálená recidiva onemocnění, nebo nový karcinom v kontralaterálním prsu, během období sledování. Externí srovnávací kohortou nemocných s nepřerušenou léčbou byly pacientky ze studií SOFT a TEXT, které splnily vstupní kritéria studie POSITIVE. V souboru 516 žen byl medián věku 37 let, medián doby od diagnózy do zařazení do studie 29 měsíců, 93,4 % pacientek měly stadium onemocnění I a II. Sledováno bylo 497 žen, z nichž 368 (74,0 %) bylo alespoň 1× ve sledovaném období těhotných a 317 (63,8 %) porodilo alespoň jedno živě narozené dítě. Celkem se narodilo 365 dětí. Při mediánu sledování 41 měsíců zaznamenalo nežádoucí událost 44 pacientek. Incidence nežádoucí příhody ve 3 letech dosáhla 8,9 % (95% CI, 6,3–11,6) ve skupině pacientek s přerušenou léčbou ve srovnání s 9,2 % (95% CI, 7,6–10,8) v kontrolní skupině. Mezi selektovanými nemocnými s hormonálně senzitivním karcinodem prsu dočasné přerušení adjuvantní léčby nezvyšovalo riziko nežádoucích příhod v krátkodobém horizontu. Pokračuje sledování pacientek, které vyhodnotí dlouhodobou bezpečnost.

Ve výše uvedené studii 215 (43,3 %) pacientek využilo k otěhotnění techniky asistované reprodukce (18). Karcinom prsu je dlouhodobě považován za onemocnění s nejmenší šancí na otěhotnění po prodělané onkologické léčbě (1). Již dříve publikované práce ukazovaly, že je využití technik asistované reprodukce možné a bezpečné i v případě hormonálně dependentních onemocnění (19). V roce 2021 byla publikována metaanalýza studií, věnujících se těhotenství po léčbě karcinomu prsu (20). Ze souboru 112 840 pacientek s karcinodem prsu otěhotnělo po léčbě 7 505 nemocných. Obecně měly přeživší pacientky signifikantně menší šanci na těhotenství ve srovnání s běžnou populací (relativní riziko, 0,40), vyšší riziko porodu císařským řezem (OR 1,14), menší porodní váhy dítěte (OR 1,16) a předčasného porodu (OR 1,45), a to zejména ty, které byly léčeny chemoterapií. Nebylo zvýšeno riziko vrozených abnormalit. Prognóza těhotných pacientek ve srovnání s těmi, které po léčbě neotěhotněly, byla výrazně zlepšena v parametrech přežití bez progresu (disease-free survival, DFS, HR, 0,66; 95% CI 0,49–0,89) a celkového přežití (OS, HR, 0,56; 95% CI 0,45–0,68), a to nezávisle na charakteristikách nemocných žen, nádoru a délky hormonoterapie. Těhotenství po léčbě karcinomu prsu je bezpečné také pro pacientky se zárodečnou mutací v genech BRCA, a je spojeno s uspokojivými výsledky pro plod (21).

Závěr

Vzhledem k odkládání mateřství do vyššího věku narůstá počet žen, u kterých zjistíme karcinom prsu v těhotenství nebo v odstupu do 5–10 let po porodu. Prognóza onemocnění v těhotenství se zhoršuje opožděným stanovením diagnózy a opožděnou nebo neadekvátní léčbou. Karcinom prsu vznikající do 5 až 10 let po porodu je naopak spojen s vyšším rizikem vzdálené diseminace a úmrtí. Těhotenství po léčbě pro karcinom prsu je možné a bezpečné, a to včetně pacientek s luminálními karcinomy a u nemocných se zárodečnou mutací v genech BRCA. Ačkoliv šance na spontánní otěhotnění po léčbě pro karcinom prsu (zejména chemoterapii) je výrazně snížena ve srovnání s běžnou populací, ve studiích byla prokázána vysoká účinnost a bezpečnost využití technik asistované reprodukce.

LITERATURA

1. Peccatori FA, Azim HA, Orechia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(suppl 6):160-170.
2. Parazzini F, Franchi M, Tavani A, et al. Frequency of pregnancy related cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(3):613-619.
3. Novotvary 2018 – Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice. Zhoubný novotvar prsu (C50) u žen. Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>.
4. Matthews TJ, Hamilton BE. Delayed childbearing: more women are having their first child later in life. *NCHS Data Brief.* 2009;1-8.
5. Lefrère H, Lenaerts L, Borges VF, et al. Postpartum breast cancer: mechanisms underlying its worse prognosis, treatment implications, and fertility preservation. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31:412-422.
6. Amant F, Lefrère H, Borges VF, et al. The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer be used. *Lancet Oncol.* 2021;22:753-754.
7. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol.* 2013;31:2532-2539.
8. Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: A meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev.* 2012;38:834-842.
9. Lyons T, Schedin P, Borges V. Pregnancy and breast cancer: when they collide. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2009;14:87-98.
10. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012;13:887-896.
11. Peccatori FA, Lambertini M, Scarfone G, et al. Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: reassessing the evidences. *Cancer Biol Med.* 2018. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0146.
12. Boere I, Lok Ch, Poortmans P, et al. Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2022;82:46-59.
13. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncology.* 2015;1(8):1145-1153.
14. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, et al. Multidisciplinary management of breast cancer during pregnancy. *The Oncologist.* 2017;22:324-334.
15. Callihan EB, Gao D, Jindal S, et al. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138:549-559.
16. Munguia MU, Esparza SL, Stern D. Breastfeeding duration and the risk of all-cause and breast cancer mortality among parous women from the Mexican teachers' cohort. *J Glob Oncol.* 2018;4:1-27.
17. Steinheim H, Möller B, van Dijk T, et al. Cause specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2009;27:45-51.
18. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al. Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer. *N Engl J Med.* 2023;388:1645-1656.
19. Goldrat O, Kroman N, Peccatori FA, et al. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. *Eur J Cancer.* 2015;51:1490-1496.
20. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Pregnancy after breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2021;39:3293-3305.
21. Lambertini M, Ameye L, Hamy AS, et al. Pregnancy after breast cancer in patients with germline BRCA mutations. *J Clin Oncol.* 2020;38:3012-3023.

Připravujeme do Onkologie

2023
4

HLAVNÍ TÉMA – LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO NÁDORU KOLOREKTA

- Imunoterapie u metastatického karcinomu kolorekta
- Léčba metastatického kolorektálního karcinomu s pozitivní BRAF aktivační mutací
- Možnosti konverzní léčby u metastatického kolorektálního karcinomu a následné operační řešení
- Možnosti další léčby 3. a vyšší paliativní linií u metastatického kolorektálního karcinomu
- Možnosti znovunasazení anti-EGFR terapie u RAS wild metastatického kolorektálního karcinomu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Neo/adjuvatní léčba včetně imunoterapie u karcinomu plic
- Současné možnosti léčby mtBraf mCRC
- Současné postavení nefrektomie v léčbě metastatického renálního karcinomu
- Nové inhibitory u CLL a jejich kardiiovaskulární vedlejší účinky
- Novinky v léčbě CLL
- Konsolidační léčba brentuximab vedotinem u pacientů s relabujícím/refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem po provedení autologní transplantace hemopoetických kmenových buněk v České republice

SDĚLENÍ Z PRAXE

- Metastatický extragonadální choriokarcinom s život ohrožujícími komplikacemi u mladého pacienta: intenzivní léčebný postup vedoucí k remisi onemocnění
- Využití imunoterapie a cílené léčby u Richterovy transformace

Zaznělo na kongrese, nové publikace a mnoho dalšího...

▼
VYCHÁZÍ
V
ŘÍJNU

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Malobuněčný karcinom plic, současná léčba a perspektivy

Miloš Pešek

Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF UK v Plzni

Malobuněčné karcinomy plic patří mezi nádorová onemocnění, u kterých se v průběhu předchozích desetiletí podařilo zlepšit výsledky léčby jen minimálně. V posledních letech dochází i zde ke zlepšení časných i dlouhodobých výsledků léčby u nemocných s extenzivními stadii onemocnění. Pozitivní výsledky přinesly klinické studie, které využily kombinace standardní chemoterapie etoposid a platinový derivát s durvalumabem, atezolizumabem a pembrolizumabem. Výsledky studií zaměřených na epigenetické změny v nádorové tkáni a na vyšetřování genových expresních profilů, které zmiňujeme, dávají naději na možnou personalizaci systémové léčby.

Klíčová slova: malobuněčný karcinom plic, chemoterapie, imuno-onkologická léčba, durvalumab, atezolizumab, pembrolizumab, epigenetika.

Small cell lung cancer, current treatment and perspectives

Small cell lung cancers are among cancer diseases in which treatment outcomes have improved very little during the previous decades. In recent years, however, there has been some improvement in early as well as long-term treatment outcomes in patients with extensive-stage disease. Clinical trials using the combination of standard chemotherapy of etoposide and a platinum derivative with durvalumab, atezolizumab, and pembrolizumab have yielded positive results. The results of trials mentioned here which focused on epigenetic changes in tumour tissue and on investigating gene expression profiles hold promise in terms of possible personalization of systemic therapy.

Key words: small cell lung cancer, chemotherapy, immune-oncological therapy, durvalumab, atezolizumab, pembrolizumab, epigenetics.

Úvod

Karcinomy plic jsou podle údajů z roku 2020 nejčastějšími nádory u mužů ve světě, ročně onemocní cca 1,4 milionu mužů celosvětově a třetím nejčastějším nádorem u žen – ročně 770 000 žen ve světě. Jsou současně nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné nádory u mužů a druhou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné nádory u žen. Malobuněčný karcinom plic představuje asi 14 % všech typů plicních karcinomů, celosvětově bylo za rok diagnostikováno 250 000 nových onemocnění tohoto typu a 200 000 úmrtí na tento typ nádoru (1). Jeho epidemiologické ukazatele reflektují vývoj prevalence pravidelných kuřáků v různých oblastech, s poklesem prevalence dlouhodobých kuřáků jde ruku v ruce

i pokles výskytu SCLC (malobuněčný karcinom plic). Nejvyšší incidence byla zaregistrována v Izmiru v Turecku – 12,4/100 000 obyvatel, značně vysoká incidence je popsána i u maorských žen – 14,5/100 000 (1). SCLC představuje vyšší riziko u nemocných s nižším socioekonomickým statusem, častěji se vyskytuje u dlouhodobých kuřáků cigaret bez filtru.

Jde převážně o nádor kuřáků, v době zjištění diagnózy má aktivní kuřáckou anamnézu 72 % nemocných, až 97,5 % nemocných s tímto nádorem jsou současní či bývalí kuřáci. K dalším rizikovým faktorům patří pasivní kuřáctví, expozice radonu, azbestu, ozařování plic, znečištěné ovzduší a osobní nebo rodinná anamnéza plicního nádoru (Obr. 1), (2).

Malobuněčný karcinom plic může rovněž vzniknout histologickou transformací EGFR řízeného nemalobuněčného karcinomu plic, obvykle adenokarcinomu.

Převážně je diagnostikován v pokročilých stadiích. I když patří mezi nádory převážně chemosenzitivní, mívá tendence i po dosažení léčebné odpovědi v krátkém časovém intervalu recidivovat. Výsledky léčby tohoto typu plicního karcinomu se v průběhu dvou desetiletí zlepšily jen mírně. Dvouleté přežití bylo v letech 2001–2002 36 %, v letech 2015–2016 46 %, u extenzivních stadií onemocnění činilo 7–8 % a střední doba přežití od diagnózy činila 7 měsíců. Zlepšení mediánu přežití je v současnosti udáváno o 2–4,5 měsíce (2).



prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Klinika pneumologie a ftizeologie FN a LF UK v Plzni
pesek@fnplzen.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(3):175-179

Článek přijat redakcí: 16. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2023

Příčinou onemocnění jsou nádorové buňky, vznikající transformací kmenových buněk respiračního epitelu, naprogramovaných k neuroendokrinní diferenciaci.

Genetická vyšetření u SCLC ukazují obvykle vysokou mutační nálož, jakožto důsledek chronické expozice kancerogenům. Jsou přítomny zejména defekty DNA v opravných drahách, inaktivační mutace genů TP53, R1 a PTEN, dále bývají přítomny aktivační mutace genů PIK3CA, EGFR, KRAS. Amplifikace genů rodiny MYC, EGFR, BCL2 a chybění genů RASSF1A, PTEN a FHIT. Nacházejí se i rekurentní mutace řady genů, amplifikace genu FGFR1 tyrozinkinázy. Nepodařilo se identifikovat řídící mutace, pro které by bylo možné využít současně dostupnou biologickou/cílenou léčbu. Inaktivační mutace genu TP53 se vyskytují až u 90 % malobuněčných karcinomů plic, tedy častěji než u jiných typů nádorů plic 23–65 % (2, 3).

Diagnóza SCLC musí být založena na histologickém a imunohistochemickém vyšetření, důležité je odlišení od jiných malobuněčných nádorů, například od malobuněčné varianty karcinomu skvamózního, malobuněčných nádorů jiné histogeneze, jako jsou malobuněčný lymfom, malobuněčný osteosarkom či karcinom z Merkelových buněk. Primární lokalizací malobuněčného karcinomu může být kromě plic také thymus, kolorektum, jícen, či varianta karcinomu hlavy a krku. Před úvahou nad možnostmi léčby je třeba provést podrobné vyšetření rozsahu onemocnění. Nádor se klasifikuje podle TNM klasifikace plicních karcinomů, v běžné praxi se však stále využívá původní rozdělení na limitovanou a extenzivní nemoc podle původního rozdělení z 50. let minulého století (4).

V praxi je velmi vzácně zvažována u velmi limitovaných onemocnění léčba chirurgická, konkrétně u nádorů s periferní lokalizací, do největšího průměru 3 cm. Indikovány jsou anatomické resekce s odběry hilových a mediastinálních uzlin. Nezbytnou součástí léčby je adjuvantní chemoterapie platinovými dublety v celkovém počtu 4–6 cyklů. Pooperační radioterapie v kombinaci s uvedenou chemoterapií bývá přínosem u nemocných se stadiem pN2. V současnosti se z platinových derivátů používá častěji karboplatina, proběhlé studie neprokázaly zásadní rozdíly v účinnosti schémat s cisplatinou a s karboplatinou (5–8).

Obr. 1. Diagnostika malobuněčného karcinomu plic

- Patologická diagnóza je stanovena na základě morfologického vzhledu (podle WHO klasifikace²)
- IHC vyšetření mohou být použita za účelem potvrzení diagnózy; na buňkách lze zjistit pozitivitu epitelálních a/nebo neuroendokrinních markerů^{2–5}
- Ukazatele neuroendokrinní diferenciaci lze zjistit přibližně u 76–80 % případů SCLC³
- SCLC může rovněž vznikat histologickou transformací EGFR-mutovaného adenokarcinomu⁶
- Přibližně 3–10 % EGFR-mutovaných NSCLC se transformuje na SCLC⁷

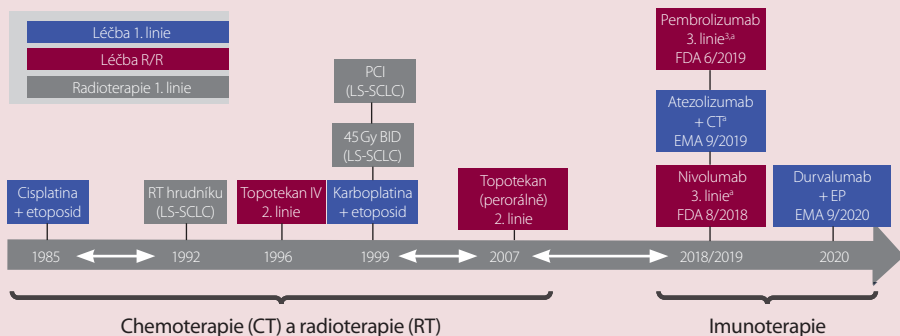


Převzato se svolením z: Dorantes-Heredia R, et al. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5(4):401–412. Copyright (2016).

1. Farago AF, et al. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7:69–79; 2. Früh M, et al. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl. 6):vi99–vi105; 3. Guinee DG Jr, et al. *Am J Clin Pathol.* 1994;102:406–414; 4. Dorantes-Heredia R, et al. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5:401–412; 5. Thunnissen E, et al. *J Thorac Oncol.* 2017;12:334–346; 6. Oser MG, et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:e165–e172; 7. Marcoux N, et al. *J Clin Oncol.* 2019;37(4):278–285

EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor; H & E – hematoxylin a eozin; IHC – imunohistochemie; SCLC – malobuněčný karcinom plic; WHO – Světová zdravotnická organizace

Obr. 2. Historický vývoj terapie SCLC

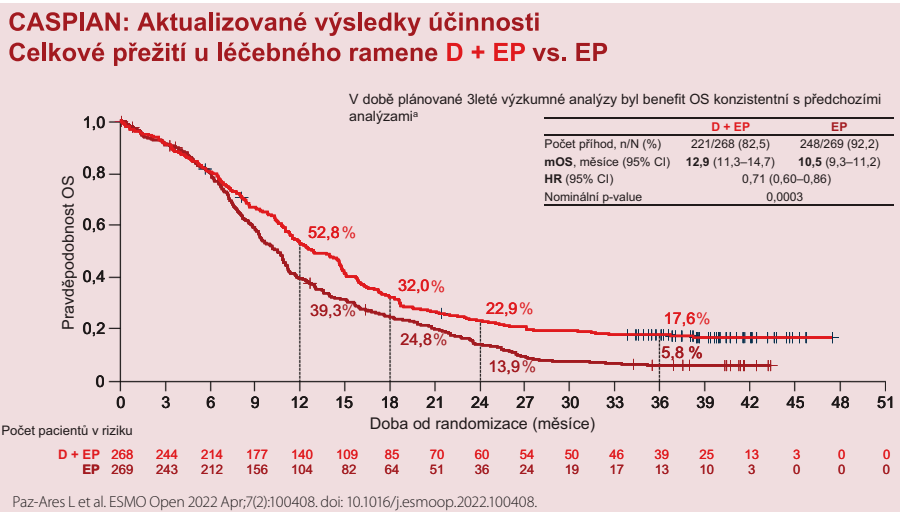


1. Reggiedma O, et al. *Onco Targets Ther.* 2019;12:4605–4620; 2. Demedts IK, et al. *Eur Respir J.* 2010;35(1):202–215; 3. FDA. Press release. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-metastatic-small-cell-lung-cancer> (Accessed January 2020)

^aSchváleno FDA

BID – dvakrát denně; CT – chemoterapie; FDA – Agentura pro kontrolu potravin a léčiv USA; Gy, Gray – jednotka dávky záření; IV – nitrožilně; LS – nízké stadium onemocnění; PCI – profylaktické ozáření mozku (krania); R/R – relabující/refrakterní; RT – radioterapie; SCLC – malobuněčný karcinom plic

Obr. 3. Výsledky studie CASPIAN dokládají benefit chemoimunoterapie proti samotné chemoterapii zlepšením času do progresu i celkového přežití



Data cut-off: 22. března 2021. ^aMedián trvání sledování u cenzurovaných pacientů byl 39,4 měsíce (rozpětí 0,1–47,5).

CI – interval spolehlivosti; D – durvalumab; EP – etoposid + karboplatina nebo cisplatinou; HR – poměr rizik; mOS – medián celkového přežití; OS – celkové přežití

NSCLC stadium III

HRAZENO V MONOTERAPII K LÉČBĚ PACIENTŮ S NERESEKABILNÍM NSCLC* BEZ PROGRESE PO KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPII^{1,2}

ES-SCLC 1. linie

HRAZENO V KOMBINACI S ETOPOSIDEM A KARBO/CISPLATINOU K LÉČBĚ PACIENTŮ S POKROČILÝM SCLC^{1,2}

mNSCLC 1. linie

REGISTROVÁNO V KOMBINACI S TREMELIMUMABEM A CHEMOTERAPIÍ NA BÁZI PLATINY K LÉČBĚ 1. LINIE U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S METASTATICKÝM NSCLC BEZ SENZIBILIZUJÍCÍCH MUTACÍ EGFR NEBO PŘÍTOMNOSTI MUTACÍ ALK¹⁻³

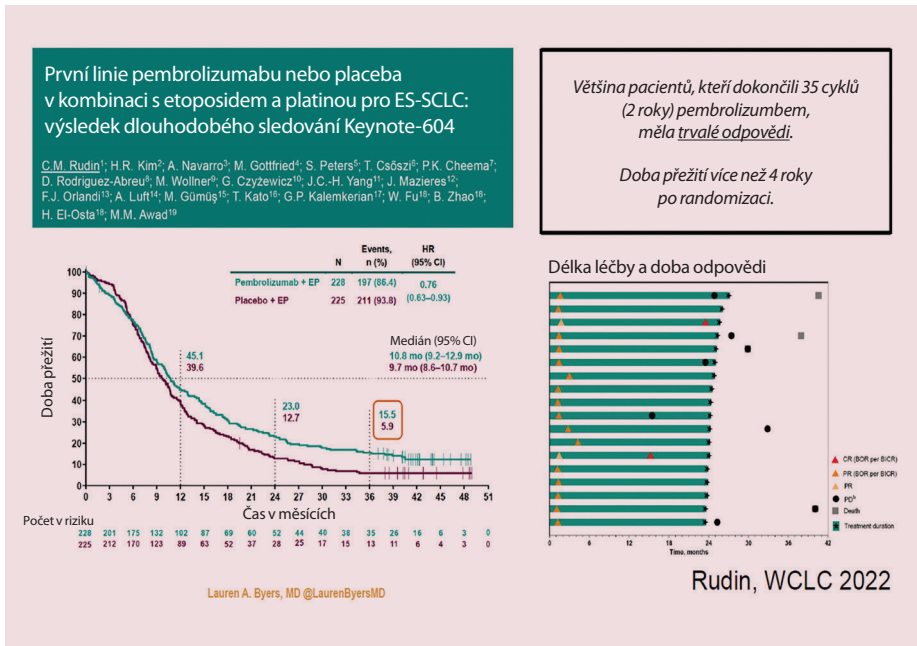
ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMFINZI® 50 mg/ml – koncentrát pro infuzní roztok

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje durvalumabum 50 mg. Jedna injekční lahvička s 2,4 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 120 mg. Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 500 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek IMFINZI je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) exprimujícím PD-L1 na $\geq 1\%$ nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemoradiální léčbě na bázi platiny v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK v kombinaci s etoposidem a buďto s karboplatinou nebo s cisplatinou k první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem žlučových cest (biliary tract cancer, BTC) v kombinaci s tremelimumabem k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku IMFINZI v monoterapii (lokálně pokročilý NSCLC) 10 mg/kg podaná jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny jednou za 2 týdny nebo 1500 mg každé 4 týdny až do progresi onemocnění nebo nepříjemné toxicity nebo maximálně 12 měsíců - během chemoterapie na bázi platiny (metastazující NSCLC) 1500 mg v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg každé 3 týdny (21 dnů) ve 4 cyklech, po chemoterapii na bázi platiny 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progresi onemocnění nebo nepříjemné toxicity a udržovací léčba pemetrexedem založená na histologii každé 4 týdny, páta dávka tremelimumab 75 mg má být podána v 16. týdnu souběžně s přípravkem IMFINZI v kombinaci s chemoterapií (ES-SCLC) 1500 mg každé 3 týdny (21 dnů) ve 4 cyklech, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progresi onemocnění nebo nepříjemné toxicity - v kombinaci s chemoterapií (BTC) 1500 mg každé 3 týdny (21 dnů) až 8 cyklů, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progresi onemocnění nebo nepříjemné toxicity - v kombinaci s 300 mg tremelimumab (HCC) v jedné dávce v cyklu 1 den 1500 mg, následně jako monoterapie 1500 mg každé 4 týdny do progresi onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Přípravek IMFINZI se podává jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny. Zvýšení nebo snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta může být žádoucí přerušit nebo ukončit léčbu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů používajících přípravek IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem byly pozorovány: **imunitně podmíněná pneumonitida** nebo intersticiální plísní onemocnění vyžadující použití systémových kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny - pneumonitida a radiční pneumonitida, často pozorována u pacientů podstupujících radioterapii plic, klinický obraz pneumonitidy a radiční pneumonitidy je velmi podobný. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy nebo radiční pneumonitidy. Suspektní pneumonitida má být potvrzena radiograficky a mají být vyloučeny jiné infekce a další etiologie související s onemocněním - **imunitně podmíněná hepatitida** vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Před zahájením léčby a před každou další infuzí sledujte hladinu alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Na základě klinického hodnocení je třeba zvážit další sledování - **imunitně podmíněná kolitida** vyžadující systémové podání kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny, byly hlášeny nežádoucí účinky perforace střeva a perforace tlustého střeva. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kolitidy / průjmu a perforace střeva - **imunitně podmíněné endokrinopatie**, **imunitně podmíněná hypofýze**, **hypertyreóza** a **tyroiditida**. Hypertyreóza může být pokračováním hypertyreózy. U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce štítlé žlázy před léčbou a pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického stavu - **imunitně podmíněná adrenální insuficience**. U pacientů je třeba sledovat klinické příznaky a projevy adrenální nedostatečnosti - **imunitně podmíněný diabetus mellitus 1. typu**, který se může nejprve projevit jako diabetická ketoacidóza, i fatální, pokud není detekována včas. U pacientů je třeba sledovat klinické příznaky a projevy diabetu 1. typu - **imunitně podmíněná hypofýzida** / **hypopituitarismus**. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky hypofýzidy nebo hypopituitarismu - **imunitně podmíněná nefritida** vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce ledvin před léčbou a pravidelně během léčby - **imunitně podmíněná vyrážka** nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy - **imunitně podmíněná myokarditida**, která může být fatální. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné myokarditidy - **imunitně podmíněná pankreatitida** se vyskytl v kombinaci s chemoterapií, je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné pankreatitidy - jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky, byly pozorovány následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky: myasthenia gravis, transverzální myelitida, myozitida, polymyozitida, meningitida, encefalitida Guillainův Barrého syndrom, imunitní trombocytopenie a neinfekční cystitida. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky - reakce související s podáním infuze. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky reakcí souvisejících s podáním infuze - cholangitida a infekce žlučových cest (opatření specifická pro BTC) nejsou u pacientů s pokročilým BTC neobvyklá. Pacienti s BTC (zejména se žlučovými stentů) mají být před zahájením léčby a pravidelně během léčby sledováni z hlediska rozvoje cholangitidy nebo infekcí žlučových cest - u starších pacientů (≥ 75 let) s metastazujícím NSCLC léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny se doporučuje pečlivě individuální zhodnocení přínosu / rizika tohoto režimu. **Interakce:** Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv před zahájením léčby durvalumabem, kromě fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti durvalumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby durvalumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit či zřídit se léčby durvalumabem. **Nežádoucí účinky:** Podávání přípravku IMFINZI je spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po úpravě léčby. Bezpečnost přípravku IMFINZI v monoterapii je odvozena od souhrnných údajů u 3006 pacientů a více typů nádorů. Přípravek IMFINZI byl podáván v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny nebo 20 mg/kg každé 4 týdny. Nejčastějšími ($> 10\%$) nežádoucími účinky byly kašel/produktivní kašel (21,5 %), průjem (16,3 %), vyrážka (16,0 %), pyrexie (13,8 %), infekce horních cest dýchacích (13,5 %), bolest břicha (12,7 %), svědění (10,8 %) a hypertyreóza (10,1 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky ($> 2\%$) stupně ≥ 3 byly pneumonie (3,5 %) a zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (2,3 %). Bezpečnost přípravku IMFINZI podáváného v kombinaci s chemoterapií je odvozena od údajů u 603 pacientů se SCLC a BTC. Nejčastějšími ($> 10\%$) nežádoucími účinky byly neutropenie (53,1 %), anémie (43,9 %), nauzea (37,5 %), únava (36,8 %), trombocytopenie (28,0 %), zácpa (25,4 %), snížená chuť k jídlu (22,6 %), bolest břicha (18,4 %), anorexie (18,4 %), leukopenie (17,2 %), zvracení (16,9 %), pyrexie (15,1 %), vyrážka (14,8 %), průjem (13,8 %), zvýšení aspartátaminotransferázy nebo zvýšení alaninaminotransferázy (10,9 %), kašel/produktivní kašel (10,8 %) a pruritus (10,4 %). Nejčastějšími ($> 2\%$) nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie (35,2 %), anémie (17,4 %), trombocytopenie (11,1 %), leukopenie (7,1 %), únava (5,0 %), febrilní neutropenie (3,0 %), zvýšení aspartátaminotransferázy nebo zvýšení alaninaminotransferázy (2,8 %) a pneumonie (2,5 %). Bezpečnost přípravku IMFINZI podáváného v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg a chemoterapií je založena na údajích od 330 pacientů s metastazujícím NSCLC. Nejčastějšími ($> 20\%$) nežádoucími účinky byly anémie (49,7 %), nauzea (41,5 %), neutropenie (41,2 %), únava (36,1 %), vyrážka (25,8 %), trombocytopenie (24,5 %) a průjem (21,5 %). Nejčastějšími ($> 2\%$) nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie (23,9 %), anémie (20,6 %), pneumonie (9,4 %), trombocytopenie (8,2 %), leukopenie (5,5 %), únava (5,2 %), zvýšená lipáza (3,9 %), zvýšená amyláza (3,6 %), febrilní neutropenie (2,4 %) a zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (2,1 %). Bezpečnost přípravku IMFINZI podáváného v kombinaci s jednorázovou dávkou tremelimumabu 300 mg je založena na souhrnných údajích (soubor HCC) od 462 pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($> 10\%$) byly vyrážka (32,5 %), pruritus (25,5 %), průjem (25,3 %), bolest břicha (19,7 %), zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (18,0 %), pyrexie (13,9 %), hypertyreóza (13,0 %), kašel/produktivní kašel (10,8 %), peritní edém (10,4 %) a zvýšená lipáza (10,0 %). Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (NCI CTCAE stupně ≥ 3) byly zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (8,9 %), zvýšení lipázy (7,1 %), zvýšení amylázy (4,3 %) a průjem (3,9 %). Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly kolitida (2,6 %), průjem (2,4 %), pneumonie (2,2 %) a hepatitida (1,7 %). **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chrňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** Neotevřená injekční lahvička: 3 roky. Naladěný roztok: Chemická a fyzikální stabilita naladěného roztoku byla prokázána po dobu až 30 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a až po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) u okamžiků přípravy roztoku. Z mikrobiologického hlediska má být naladěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po naladění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), pokud řešení neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Balení přípravku:** 2,4 ml, resp. 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce. Balení po 1 lahvičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/18/1322/001-002. **Datum revize textu SPČ:** 24. 4. 2023. **Referenční číslo dokumentu:** 240-02023AP1

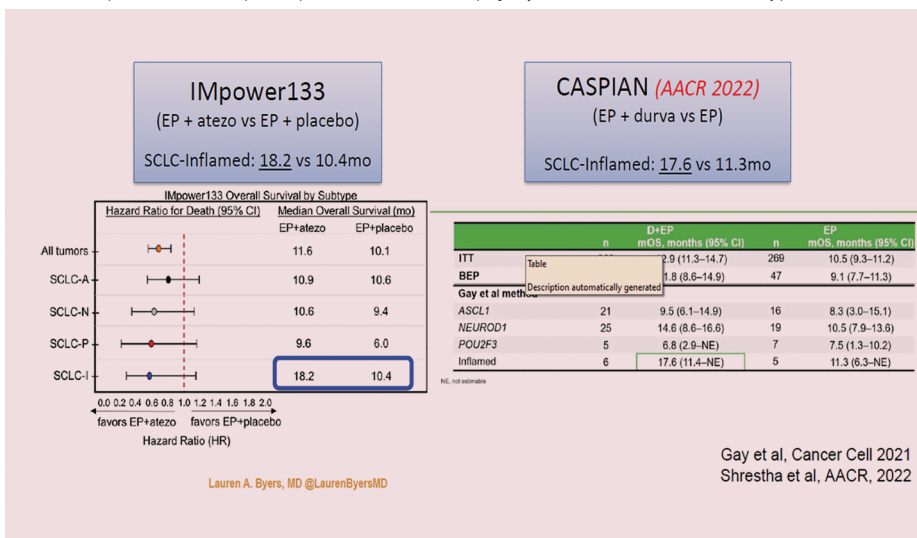
Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným NSCLC exprimujícím PD-L1 na $\geq 1\%$ nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiální léčbě na bázi platiny a pro léčbu první linie dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC). V dalších indikacích zatím léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5; tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

* s expresí PD-L1 na $\geq 1\%$ nádorových buněk **PD-L1** - ligand receptoru programované buněčné smrti; **ES-SCLC** - pokročilý (extenzivní) stadium malobuněčného karcinomu plic; **NSCLC** - nemalobuněčný karcinom plic; **mNSCLC** - metastazující nemalobuněčný karcinom plic; **BTC** - karcinom žlučových cest a žlučnic; **HCC** - hepatocelulární karcinom; **ALK** - anaplastická lymfomová kináza; **EGFR** - receptor epidermálního růstového faktoru. **Reference:** 1. IMFINZI, Souhrn údajů o přípravku. 2. Data SUKL. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné na: www.sukl.cz/modules/procedures. Podmínky úhrady na www.sukl.cz. 3. Tremelimumab AstraZeneca. Souhrn údajů o přípravku. www.sukl.cz.

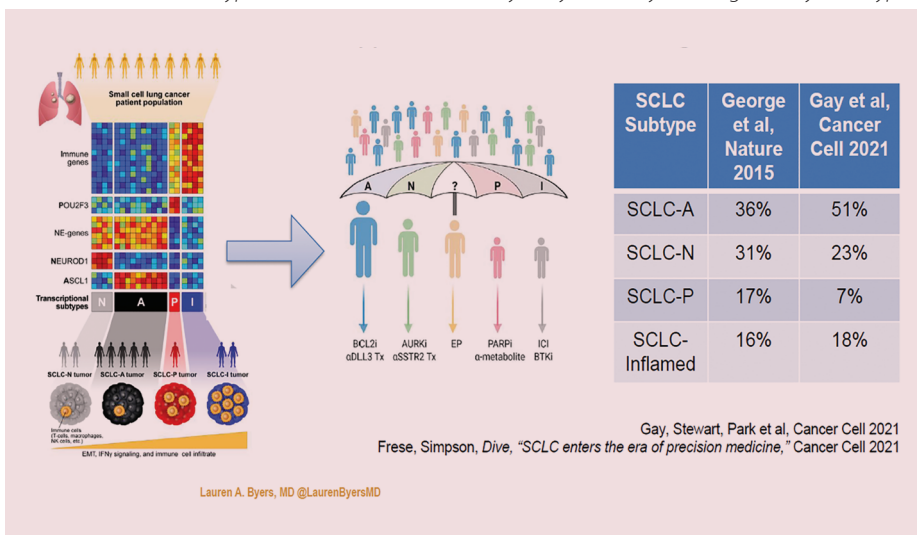
Obr. 4. Studie KEYNOTE 604 také potvrdila přínos chemoimunoterapie proti samotné chemoterapii



Obr. 5. Zlepšení celkového přežití po chemoimunoterapii je výrazné u molekulárního subtypu SCLC-I



Obr. 6. Molekulární subtypizace SCLC nabízí možnost volby různých léčebných strategií u různých subtypů



Limitovaná stadia onemocnění jsou léčena konkomitantní chemoradioterapií. Léčebné režimy 1. linie jsou uvedeny v Modré knize ČOS. Obě léčebné modalitby by optimálně měly být zahájeny současně, tedy radio-terapie by měla být zahájena již v termínu 1. cyklu chemoterapie. U responderů na léčbu přichází v úvahu profylaktické ozáření krania za účelem snížení pravděpodobnosti recidiv nádorového onemocnění v mozku (9).

Léčebné režimy radioterapie jsou v gesci radioterapeuta podle aktuálních doporučení a dle možností příslušných pracovišť.

Z hlediska léčebných odpovědí na systémovou léčbu se SCLC dělí na nádory chemo-senzitivní, chemorezistentní a chemorefrakterní. Prognosticky příznivější jsou nádory chemo-senzitivní, kdy v průběhu úvodní léčby dojde ke kompletní či k parciální remisi nádoru a tato remise trvá nejméně 90 dní po skončení chemoterapie.

Chemorezistentní typ nádoru sice reaguje na podanou léčbu kompletní či parciální odpovědí, k progresi onemocnění však dochází dříve než za uvedených 90 dní po skončení chemoterapie. Typ chemorefrakterní na podanou léčbu nereaguje.

V případech relapsu chemo-senzitivního onemocnění je obvykle zachována citlivost k platinovým cytostatikům a pravděpodobnost dosažení další obvykle kratší remise při použití původní léčebné kombinace je více než 50%. Při relapsu nádoru chemorezistentního je třeba počítat s rezistencí nádoru k platinovým derivátům a volíme obvykle jiné preparáty například topotekan, paclitaxel, temozolomid či irinotekan.

Zlepšení výsledků extenzivních forem SCLC přinesly v poslední době kombinace chemoterapie a imuno-onkologické léčby, jak dokládají výsledky studií fáze III. IMpower 133 a CASPIAN, s použitím atezolizumabu či durvalumabu (5). Tyto kombinace pomohly dosáhnout snížení rizika úmrtí, snížit riziko progresu nádoru za cenu mírného zvýšení toxicity kombinované léčby (10–13).

V léčbě 2. linie, po selhání předchozích modalit, se v poslední době objevují nové naděje preparáty, uvádíme zde výsledky klinických studií (14). S ohledem na vysokou frekvenci recidiv se u malobuněčných karcinomů hledají způsoby, jak recidivám předejít či jak vzniklou recidivu účinně léčit. V léčbě udržovací se zku-

šela i biologicky cílená léčba, bez prokazatelného přínosu, ojediněle se podařilo dosáhnout zlepšení PFS v jedné studii s použitím sunitinibu 3,7 vs. 2,1 měsíce (15).

V současné době se objevily naděje na možnou efektivní změnu paradigmatu léčby relapsů SCLC ve 2. a v dalších léčebných liniích. Převážně jde však o studie fáze II, jen studie s lurbinectidinem uvádějí výsledky studií fáze III (16). Jako nadějně se zde jeví kombinace talazoparib s temozolomidem, s ORR 39,3 % (17, 18), veliparib s temozolomidem, kde je u podskupiny pacientů SLFN 11 IHC pozitivních významně lepší PFS i mOS (9,2 měsíce, 12,2 měsíce) (19), kombinace olaparib-temozolomid mOS 8,5 měsíce (20), kombinace sintilimab-anti PD-1 preparát a anlotinib-multikinázový inhibitor s mediánem celkového přežití 16 měsíců (21). Lepší účinnost než standardně podávaný topotecan má i lurbinectidin, samotný či v kombinaci s doxorubicinem mOS 9,3 měsíce vs. 8,6 měsíce (16).

Shrnutí

V léčbě SCLC vyšších linií lze reálně očekávat přínos PARP inhibitorů v kombinacích s temozolomidem a lurbinectidinu.

LITERATURA

1. Wang Q, Gumus ZH, Colarosi C, et al. SCLC: Epidemiology, Risk Factors, Genetic Susceptibility, Molecular Pathology, Screening and Early Detection. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18(1):31-46.
2. Wang Q, Gümüş ZH, Colarossi C, et al. SCLC: Epidemiology, Risk Factors, Genetic Susceptibility, Molecular Pathology, Screening, and Early Detection. *J Thorac Oncol*. 2023 Jan;18(1):31-46. doi: 10.1016/j.jtho.2022.10.002. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36243387.
3. Dowlati A, Lipka MB, McColl K, et al. Clinical correlation of extensive-stage small-cell lung cancer genomics. *Annals of Oncology*. 2016;27:642-647. doi: 10.1093/annonc/mdw005.
4. Ahmad I, Chufal KS, Gupta S, et al. Defining limited stage small cell lung cancer: a radiation oncologist's perspective. *Case Reports*. 2018. doi: bcr-2017-223708.
5. Ardizzoni A, Hansen HH, Dombrowsky P, et al. Topotecan, a new active drug in the second line treatment of small-cell lung cancer: A phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J. Clin. Oncol*. 1997;15:2090-2096.
6. Huisman C, Postmus PE, Giaccone G, et al. Second-line chemotherapy and its evaluation in small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rev*. 1999;25:99-206.
7. Lara PN, Natale RB, Crowley J, et al. Phase III Trial of Irinotecan/ Cisplatin Compared With Etoposide/Cisplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Pharmacogenomic Results From SWOG S0124. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2530-2535.
8. Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristin for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17:658-667.
9. Kiss I, Adámková Krákorová D, Andrašina A, et al. Modrá kniha České onkologické společnosti, 29. aktualizace. Available from: <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/22.pdf>.

Závěr

Při pohledu na vývoj nových léčebných modalit a s ním související vývoj zlepšení léčebných výsledků vidíme obraz rozevřajících se nůžek mezi nemalobuněčnými a malobuněčnými karcinomy.

U SCLC není patrný profit, vyplývající ze skríninkových programů, k dispozici není účinná adjuvantní léčba v časných stadiích, ani účinná léčba recidivujících onemocnění.

Pozitivní výsledky přinesly u SCLC studie využívající kombinaci chemoterapie a imuno-onkologické léčby durvalumabem nebo atezolizumabem – studie CASPIAN a IMpower 133.

Imuno-onkologická léčba tedy představuje zatím jedinou modalitu, která přináší signifikantní benefit pro nemocné se SCLC v pokročilých stadiích. A i když se může zdát její benefit menší, než pozorujeme u jiných malignit, existuje skupina pacientů, kteří z takové léčby profitují dlouhodobě. Výsledky současných studií genových expresí a studií epigenetických umožňují stanovit molekulární subtypy. Jde o subtypy ASCL 1, NEUROD 1, POUF3 a YAP 1 uváděné také jako SCLC-A, SCLC-N, SCLC-P a SCLC Y, nověji byl popsán další subtyp-zánětlivý SCLC-1 (22). Nicméně, i když mají malobuněčné karcinomy často

zvýšenou mutační nálož v nádorové DNA, jsou řazeny mezi imunitně chladné nádory. Rovněž PD-L1 exprese nádorových buněk není spolehlivým prediktorem účinnosti imuno-onkologické léčby u pokročilých stadií SCLC.

V současné době probíhá řada klinických studií zaměřených na léčbu limitovaných stadií SCLC v návaznosti na chemoradioterapii. Dosud je k dispozici studie fáze II, jejíž výsledky dokládají střední čas do progresu onemocnění 14,4 měsíce a frekvenci dvouletého přežití 67,8 %. Ani zde nebyl prokázán statisticky významný vztah pozitivní PD-L1 nádorových buněk k času do progresu nemoci i k celkovému přežití, časy do progresu onemocnění i celkové přežití nemocných léčených v této studii byly významně delší než u souboru, který tvořily historické kontroly (23).

Závěrem je možné říci, že imuno-onkologická léčba přináší významný benefit, pokud jde o časy do progresu onemocnění, celkové přežití i trvání léčebné odpovědi v porovnání se samotnou chemoterapií. Výhledově můžeme očekávat stratifikaci léčebných postupů podle výsledků vyšetření molekulárních podtypů SCLC a pravděpodobné využití imuno-onkologické léčby i u časnějších stadií malobuněčného karcinomu plic.

10. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Overall survival with durvalumab plus etoposide-platinum in first-line extensive-stage SCLC: results from the CASPIAN study. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14(10):7-8.
11. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100408>.
12. Reck M, Liu SV, Mansfield AS, et al. IMpower 133: Updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). *Annals of Oncology*. 2019;30:710-711.
13. Rudin CM, Kim HR, Navarro A, et al. First-Line Pembrolizumab or Placebo Combined with Etoposide and Platinum for ES-SCLC: KEYNOTE-604 Long-Term Follow-Up Results. *Wienna: WCLC 2022; OA12.06*.
14. Wakuda K, et al. Treatment strategy for patients with relapsed small-cell lung cancer: past, present and future. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(2):172-179. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/tlcr.2020.03.10>.
15. Ready NE, Pang HH, Gu L, et al. Chemotherapy With or Without Maintenance Sunitinib for Untreated Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study – CALGB 30504 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33:1660-1665.
16. Manzo A, Sforza V, Carillio G, et al. Lurbinectidin in small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2022 Aug 30;12:932105. doi: 10.3389/fonc.2022.932105. PMID: 36110944; PMCID: PMC9469650.
17. Goldman J, Cummings A, Mendenhall M, et al. Phase 2 study analysis of talazoparib (TALA) plus temozolomide (TMZ) for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).

- International Association for the Study of Lung Cancer 2022 World Conference on Lung Cancer. *Wienna: 2022; August 6-9, OA12.03*.
18. Talazoparib and low-dose temozolomide in treating participants with relapsed or refractory extensive-stage small cell lung cancer. *ClinicalTrials.gov*. Updated 2022;February 82. Accessed 2022; August 8. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03672773>.
19. Pietanza MC, Waqar SN, Krug LM, et al. Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Temozolomide in Combination With Either Veliparib or Placebo in Patients With Relapsed-Sensitive or Refractory Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Aug 10;36(23):2386-2394. doi: 10.1200/JCO.2018.77.7672. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29906251; PMCID: PMC6085179. Available from: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2018.77.7672>.
20. Farago AF, Yeap BY, Stanzione M. Combination Olaparib and Temozolomide in Relapsed Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2019;9:1372-87. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0582.
21. Ma S, He Z, Wang L, et al. Sintilimab plus anlotinib as second or further-line therapy for small cell lung cancer: An objective performance trial. 2022 ASCO Annual Meeting, Meeting. Abstract 8516.
22. Gay CM, Stewart CA, Park EM, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell*. 2021 March; 08;39(3):346-360.e7. doi:10.1016/j.ccell.2020.12.014
23. Park S, Noh JM, Choi LY, et al. Durvalumab with chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *European Journal of Cancer*. 2022;169:42-53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.034>.

Snášenlivost antidepresiv a mechanismy jejich nežádoucích účinků s ohledem na jejich použití u onkologicky nemocných

Jan Juřica

Farmakologický ústav LF, Brno

Ústav farmakologie a toxikologie, FaF, Masarykova univerzita v Brně

Masarykův onkologický ústav, Brno

Antidepresiva představují základní a efektivní terapeutický přístup nejen v léčbě depresivních poruch, ale v rámci komedikace i v řadě jiných neuropsychiatrických onemocnění. V rámci tohoto přehledového článku jsou shrnuty nejčastější nežádoucí účinky nejčastěji používaných antidepresiv v České republice s ohledem na onkologické pacienty a jejich specifické potřeby a zranitelnost. Tyto nežádoucí účinky mají většinou zcela logické vysvětlení na základě jejich receptorového profilu, popř. farmakokinetiky. V tomto kontextu jsou sumarizovány i výhody a nevýhody těchto osmi vybraných nejběžněji používaných antidepresiv u onkologických pacientů především z pohledu snášenlivosti a jejich žádoucích i nežádoucích aditivních efektů.

Klíčová slova: antidepresiva, onkologie, snášenlivost, trazodon, mirtazapin, vortioxetin, venlafaxin SSRI.

Tolerability of antidepressants and mechanisms of their adverse effects with regard to their use in cancer patients

Antidepressants represent an essential and effective therapeutic approach in treating depressive disorders and many other neuropsychiatric diseases. This review article summarises the most common adverse effects of the most commonly used antidepressants in the Czech Republic with respect to the frailty of cancer patients and their specific needs. These side effects usually have a completely logical explanation based on their receptor profile or pharmacokinetics. In this context, the advantages and disadvantages of these selected most commonly used antidepressants in cancer patients are summarised, especially regarding their tolerability and their desirable and undesirable additive effects.

Key words: antidepressants, oncology, tolerance, trazodone, mirtazapine, vortioxetine, venlafaxin, SSRI.

Úvod

Velká depresivní porucha je celosvětově jednou z nejčastějších psychiatrických onemocnění. Není překvapením, že prevalence deprese u onkologicky nemocných je vysoká a pohybuje se nad 10 % (1, 2) a spolu s úzkostí je nejčastější neuropsychiatrickou komorbiditou u nádorových onemocnění (2). V nedávné studii provedené v průběhu pandemie covidu-19 dokonce byla prevalence deprese u onkologicky nemocných až 33 % (3), v přípa-

dě pacientů v paliativní péči může dosahovat téměř 50 % (4). Deprese také zvyšuje mortalitu u onkologicky nemocných – metaanalýza 25 studií odhalila, že lehká nebo těžká deprese zhoršuje prognózu nemocných a zvyšuje úmrtnost až o 39 % a že ti pacienti, u nichž se projevuje i pouhých několik depresivních příznaků, může riziko úmrtí zvyšovat o 25 % (5, 6).

Přes nesporné úspěchy nefarmakologických přístupů (psychoterapie a kognitivně behaviorální terapie, terapie radostným po-

hybem, fototerapie, elektrokonvulzivní léčba u nejzávažnějších farmakorezistentních stavů) představují antidepresiva základní a efektivní terapeutický přístup. Hledají se nová léčiva, nové možnosti a mechanismy zásahu do neurobiologie deprese, dokladem jsou např. glutamatergní mechanismy působení využitelné i v klinické praxi. Nezbytným základem je však efektivní a smysluplné využití doposud známých léčiv, při znalosti jejich výhod a nevýhod napříč jednotlivými skupinami. V rámci



doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

Farmakologický ústav LF, Masarykova univerzita, Brno
jurica@med.muni.cz

Převzato a rozšířeno z: Psychiatr. praxi. 2022;22(3):150-156.

Článek přijat k publikaci: 10. 4. 2023

tohoto článku jsou sumarizovány výhody a nevýhody především z pohledu snášenlivosti, aditivních a pleiotropních efektů nejčastěji používaných antidepresiv v České republice s ohledem na onkologické pacienty, jejich zdravotelnost a specifické potřeby. Do porovnání bylo zahrnuto 8 nejčastěji předepisovaných antidepresiv, s počtem definovaných denních dávek nad 5 mil/rok dle (Automatizovaného Informačního Systému Léčivých Přípravků (AISLP, Infopharm ČR) za r. 2021. Jedná se tedy o sertralin, escitalopram, citalopram, venlafaxin, mirtazapin, trazodon, paroxetin a vortioxetin.

Mezi nejčastěji používanými antidepresivy jsou hned 4 zástupci skupiny SSRI (sertralin – 70,5 mil DDD, escitalopram – 66,8 mil DDD, citalopram 32,9 mil DDD, paroxetin 9 mil DDD), dále pak venlafaxin (SNRI) s 30,5 mil DDD, mirtazapin (NaSSA) s 19,7 mil DDD, trazodon (SARI) s 16,1 mil DDD, a vortioxetin s 7,2 mil DDD. Dle spotřeby pak následuje fluoxetin, agomelatin a další (7). Zařazení právě těchto antidepresiv dle kritéria spotřeby není překvapením a je odrazem aktuálních klinických doporučení.

Receptorové profily vybraných léčiv se mezi skupinami v zásadě dosti liší, základní charakteristika a receptorové profily jsou shrnuty přehledně v tabulce č. 1. Z tohoto pohledu je nutné odlišit antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) od ostatních, která jsou svým účinkem v mnohých ohledech specifická; přesto ani SSRI nejsou ho-

mogenní skupina a mezi jejich zástupci se vyskytuje řada rozdílů. Jako zcela zásadní se jeví jejich receptorový profil, tedy afinita k jednotlivým typům a podtypům receptorů pro neurotransmitery a transportéry (Tab. 1). Je nutno brát v potaz, že dávková (resp. koncentrační) selektivita se uplatňuje u řady z nich. Jednotlivé receptorové aktivity se zapojují v závislosti na dávce, resp. koncentraci. Tuto závislost účinku na dávce je možno snad nejlépe ilustrovat na případě trazodonu. Nejnižší dávky (cca 75 mg) jsou schopné ze 100 % antagonistovat 5HT_{2A} receptory (koncentrace cca 10× K_d) a z více než 50 % antagonistují α₁ a H₁ receptory – což se projevuje pouze hypnotickým účinkem. V dávkách okolo 150 mg pak trazodon antagonistuje i 5HT_{1A} a alfa 2 receptory, čímž je dosaženo anxiolytického účinku. I tyto dávky ovšem inhibují serotoninový transportér (SERT) jen asi z 50 %, přičemž pro plný antidepresivní účinek je třeba téměř kompletní blokáda SERT. Tu vyvolá až dávka okolo 300 mg, a při této dávce jsou antagonistovány i receptory 5HT_{2C} (8). Na rozdíl od poměrně neselektivního zvýšení serotoninu, ke kterému dochází po silnější blokáde SERT při podání SSRI, ale nejsou stimulovány všechny serotoninergní receptory (tedy i 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₇). Naopak při vyšších dávkách jsou tyto receptory již blokovány a tak se neprojevují ani typické nežádoucí účinky neselektivního zvýšení serotoninu na synapsích (níže detailněji popisované nežádoucí účinky) (8–11).

Multifunkčnost a multimodalita

Multifunkční antidepresiva popisuje Stahl jako léčiva s vícero mechanismy působení (12) (myšleno na vícero neurotransmitterových systémů) – tedy např. inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu a inhibice zpětného vychytávání serotoninu. Vedle toho se používá i pojem multimodalita – ve smyslu vícero způsobů ovlivnění konkrétního neurotransmiteru (např. inhibice zpětného vychytávání a zároveň receptorový antagonismus). V praxi tedy máme jak léčiva multifunkční s 1 „módem“ působení (např. inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu – SNRI, dále agomelatin, mirtazapin) i multifunkční a zároveň multimodální (např. vortioxetin nebo trazodon – inhibice SERT + antagonismus na α₁, α₂, H₁, 5HT_{2A} a 5HT_{2C} + agonismus/parciální agonismus na 5HT_{1A} receptorech v případě trazodonu a inhibice SERT + antagonismus 5HT₇, 5HT₃ + parc. agonismus 5HT_{1A}+5HT_{1B} v případě vortioxetinu). Logicky se můžeme ptát, jestli vlastně většina antidepresiv není multimodálních nebo „alespoň“ multifunkčních – zvláště při vyšších dávkách. Více mechanismů účinku, které ovšem vedou spíše k nežádoucím projevům (např. inhibice dopaminového transportéru (DAT) a SERT + antagonismus na M receptorech), ale stěží označíme jako „multifunkční“, spíše bývají označovány jako „dirty drugs“. Multifunkční mechanismy jsou spíše ty, které se projevují při běžných terapeutických dávkách žádoucím (antidepresivním, anxiolytickým, antipsychotickým, prokognitivním) účinkem – např.

Tab. 1. Receptorové profily vybraných antidepresiv (7, 14–17)

	sertralin	escitalopram	citalopram	venlafaxin	mirtazapin	trazodon	paroxetin	vortioxetin
SERT	⊙⊙⊙	⊙⊙⊙⊙	⊙⊙⊙	⊙⊙⊙	⊙	⊙	⊙⊙⊙	⊙⊙
NET	⊙/⊙	⊙	⊙	⊙⊙⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
DAT	⊙	⊙	⊙	⊙/⊙	⊙	⊙	⊙/⊙	⊙
5HT _{1A}	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	●●/○○	⊙	●●/○○
5HT _{1B}	?	?	?	?	?	?	?	○○
5HT _{1D}	?	?	?	?	?	⊙⊙	?	⊙⊙
5HT _{2A}	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙⊙	⊙⊙⊙	⊙	?
5HT _{2B}	⊙	⊙	⊙	⊙	?	⊙⊙	⊙	?
5HT _{2C}	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙⊙	⊙	⊙	?
5HT ₃	?	?	?	?	⊙	⊙	⊙	⊙⊙⊙
5HT ₇	?	?	?	?	?	⊙	⊙	⊙
H ₁	⊙	⊙	⊙/⊙	⊙	⊙⊙⊙	⊙⊙⊙	⊙	?
M-AChR	⊙/⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	?
α ₁	⊙/⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙⊙⊙	⊙	?
α ₂	⊙*	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	?

⊙ antagonist/inhibitor, ⊙ parc. agonista, ● agonista, ○ bez afinity, ? není známo, * K_i = 480 nM, SERT – serotoninový transportér, NET – noradrenalinový transportér, DAT – dopaminový transportér, M-AChR – muskarinový cholinergní receptor

inhibice SERT + antagonismus 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₇ (12, 13). Díky svému receptorovému profilu mohou být multifunkční antidepresiva svým způsobem flexibilní (např. mirtazapin u komorbidní deprese a nespavosti, popř. sex. dysfunkcí, podobně i trazodon může být použit s výhodou při různém dávkování u několika situací: deprese – insomnie, agitovanost/úzkost, obavy ze vzestupu hmotnosti).

Rychlost nástupu účinku

Rychlost nástupu účinku je zejména u onkologicky nemocných zcela zásadní. Jako obvyklá latence nástupu antidepresivního efektu se udává doba 4–6 týdnů, velkou výjimkou v tomto ohledu je esketamin, ovšem jeho použití u onkologicky nemocných je limitováno z principu jeho indikací (v případě akutního psychiatrického stavu u rezistentní deprese v kombinaci se SSRI nebo SNRI, u pacientů, kteří neodpovídali na nejméně dvě různé terapie antidepresivy) (7, 18).

Zpoždění v nástupu účinku je pravděpodobně dáno receptorovými změnami, konkrétně desenzitizací 5HT_{1A} receptorů (19). Opožděný nástup účinku je u onkologicky nemocných velkým problémem, má negativní důsledky zejména v úvodu léčby, kdy se současně mohou projevit některé akutní nežádoucí účinky, jako je agitovanost a neklid spojený především se skupinou SSRI. Jistě jsou ale i vážnější negativní dopady, jako například zvýšené riziko pokusů o sebevraždu, psychosociální dysfunkce a špatná kvalita života, což je zejména u onkologických pacientů klíčové.

Již téměř 10 let se nicméně objevují zprávy o rychlejšímu nástupu účinku u některých antidepresiv, navíc alespoň částečné odpovědi je dosaženo někdy již po 2 týdnech, rozhodnutí o pokračování nebo změně terapie je možno učinit již dříve než po 6 týdnech. Např. u escitalopramu se uvádí, že jeho účinek nastupuje v porovnání s jinými SSRI o něco rychleji, patrně v důsledku alosterické inhibice SERT (20). Rychlý nástup účinku souvisí jednak s eliminačním poločasem (zásadní parametr určující rychlost ustanovování steady state hladin) a jednak se schopností antagonistovat 5HT_{2C} receptory (21). To ostatně potvrzují i recentně publikované práce ukazující, že antidepresivní účinek může v případě správně

nastavené dávky trazodonu nastoupit již po 1 týdnu (17). Na rychlejšímu nástupu účinku má pravděpodobně podíl i antagonismus 5HT₇ receptorů (trazodon, vortioxetin), který vyvolává i změny v glutamatergní transmisii (prostřednictvím ovlivnění GABA-ergních interneuronů), ke kterým dochází až po dlouhodobém podávání antidepresiv (22, 23). Přesto se v praxi kliničtí onkologové nevyhnou alespoň dočasné souběžné medikaci benzodiazepiny, zejména u pacientů s masivní komorbidní úzkostí, která je zpočátku onemocnění u onkologicky nemocných častější než u jiných skupin (24).

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky (NÚ) jsou mnohdy limitací farmakoterapie. Zejména jejich náhlý nástup zpočátku terapie, zvláště pokud na ně nebyl pacient dostatečně upozorněn a nebyly mu vysvětleny podrobnosti (např. že některé z nich postupem času alespoň zčásti odezní), mohou pacienta odradit od dalšího užívání a obecně snižovat compliance. Vedle toho mohou být samozřejmě NÚ přímo nebezpečné a ohrozit pacienta, a tak limitují u rizikových skupin možnost použití (např. predispozice k srdečním arytmiím, těžká obezita s vysokým kardiometabolickým rizikem apod.). Proto jsou níže uvedeny nejčastější/nejvíce problematické NÚ antidepresiv se zaměřením na jejich farmakodynamiku.

Úzkost, agitovanost

Agitovanost, nervozita a úzkost může být patrná zejména při zahájení terapie tricyklickými antidepresivy a SSRI/SNRI. Tento nežádoucí účinek může narušit pacientovu důvěru v úspěšnou terapii a obdobně jako sexuální dysfunkce tak může výrazně zhoršit adherence. Prevalence tohoto typu nežádoucích účinků se uvádí v širokém rozmezí 4–65 %, přičemž do tohoto klastru nežádoucích účinků bývá řazena široká paleta projevů – nervozita, neklid, úzkost, panické ataky i nespavost (25). Z dosavadních zkušeností se ukazuje, že syndrom nervozity/úzkosti má časný nástup, avšak jestli příznaky přetrvávají, je nejasné. V jedné prospektivní kontrolované studii na 308 pacientech se ukázala nejvyšší incidence nervozity/úzkosti u paroxetinu, sertralinu a fluvoxaminu (26).

Oproti tomu mirtazapin, vortioxetin i trazodon tyto nežádoucí účinky typicky nepří-
nášejí (7) a naopak se u nich prokázal anxiolytický účinek (27, 28).

Přestože trazodon není indikován k léčbě úzkostných poruch, vykazuje anxiolytické působení, které je dané především jeho 5HT_{1A} agonistickým a snad i α_2 antagonistickým působením (8, 29). Aktivaci 5HT_{1A} a anxiolytickému účinku odpovídá dávka okolo 150 mg denně. Pokud je dávka ještě vyšší (okolo 300 mg denně), dostaví se i blokáda 5HT_{2A} a 2C receptorů, což může anxiolytický účinek ještě posílit, ve vyšším dávkování se pak přidává i antagonismus 5HT₇ receptorů. Podobným dokladem podporujícím tyto teorie je i receptorový profil vortioxetinu, zejména antagonismus 5-HT₃, 5-HT₇, 5-HT_{1D}, parciální agonismus 5-HT_{1B} a agonismus 5HT_{1A} (30).

Vzestup hmotnosti

Jedním z nežádoucích účinků antidepresiv je zvýšení hmotnosti interakcí s centrálními mechanismy regulujícími příjem potravy a chuť k jídlu. V případě onkologicky nemocných je ovšem na tento nežádoucí účinek nahlíženo jinak než u obecné populace. Podstatné ovšem je, zda se případné zvýšení tělesné hmotnosti promítne pozitivně i do dalšího průběhu onkologického onemocnění, nebo podobně jako u obecné populace roste i kardiovaskulární riziko. Jinými slovy – je otázkou, zda se jedná o zvýšení hmotnosti pouze na vrub tukové tkáně nebo i tzv. lean body mass. Navíc je známo, že nízká svalová hmota je spojena s vyšším rizikem recidivy, celkové mortality i mortality související s onkologickým onemocněním, chirurgickými komplikacemi a toxicitou související s protinádorovou léčbou (31, 32).

Rozdíly v přírůstku hmotnosti mezi antidepresivy se připisují rozdílným účinkům na serotonergní, dopaminergní, noradrenergní, histaminergní a cholinergní systémy. Zvýšení hmotnosti po mirtazapinu (z vybraných antidepresiv jednoznačně nejvyšší potenciál) je přičítáno jeho antagonismu vůči alfa-2 adrenoceptorům, především jeho vysoké afinitě k H₁ histaminergním receptorům. Částečně se vzestup hmotnosti vysvětluje také antagonismem 5-HT_{2C}, jakož i jeho nízké afinitě k dopaminergním receptorům D₁ a D₂ (33, 34)



TRITTICO[®] PROLONG

150 mg, 300 mg

tablety s prodlouženým uvolňováním
trazodonu hydrochloridum



Trojí účinek pro maximální spokojenost vašich pacientů s depresí

Antidepresivní, anxiolytický, spánek normalizující

TRITTICO PROLONG S: Trazodonu hydrochloridum 150 mg, 300 mg v 1 tabletě s prodlouženým uvolňováním. **I:** Deprese různé etiologie u dospělých, včetně typů provázených anxiety, poruchami spánku nebo sexuální dysfunkcí neorganického původu. **KI:** Přecitlivělost na účinnou látku nebo pomocné látky, intoxikace alkoholem nebo hypnotiky. **Akutní infarkt myokardu. ZU:** Pacienti s rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy, především na začátku léčby, po změně dávkování a zejména mladí dospělí do 25 let, musí být pečlivě sledováni. Je nutné dávkovat s opatrností a pravidelně monitorovat pacienty s epilepsií, hypertenzí, poruchami močení, akutním glaukomem s uzavřeným úhlem, zvýšeným nitroočním tlakem a hepatálním, renálním nebo kardiálním onemocněním (včetně prodloužení QT intervalu). U starších pacientů se může častěji vyskytnout ortostatická hypotenze, somnolence a anticholinergní účinky trazodonu. V případě výskytu „flu-like“ syndromu (horečka, bolest v krku) se doporučuje sledovat hematologické parametry. Pokud se u pacienta vyvine žloutenka, léčba trazodonem musí být přerušena. Podávání antidepresiv pacientům s psychotickými onemocněními může vést ke zhoršení psychotických symptomů. Během léčby maniodepresivní psychózy trazodonem se může depresivní fáze změnit v manickou. V tomto případě musí být léčba trazodonem zastavena. Přípravek by neměl být podáván dětem a mladistvým do 18 let věku. Obsahuje sacharosu. Trazodon má mírné nebo střední účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **NÚ:** Ospalost, závratě, únava, bolest hlavy, insomnie, neklid, snížená pozornost, rozmazané vidění, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, serotoninový syndrom, ortostatická hypotenze, myalgie, artralgie, vyrážka, pruritus. **IT:** Sedativní účinek antipsychotik, hypnotik, sedativ, anxiolytik a antihistaminik může být zvýšen, v těchto případech je doporučeno snížení dávky. Metabolismus antidepresiv je zrychlován perorálními kontraceptivy, fenytoinem, karbamazepinem a barbituráty. Cimetidin a některá antipsychotika metabolismus antidepresiv inhibují. Tricyklická antidepresiva se nemají podávat souběžně s trazodonem. Je-li trazodon podáván se silným inhibitorem CYP3A4, měla by být zvážena nižší dávka trazodonu. Je však třeba, kdykoliv je to možné, se vyvarovat společného podávání trazodonu a silných CYP3A4 inhibitorů. Pokud je trazodon podáván spolu s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou, nežádoucí účinky mohou být častější. V průběhu léčby trazodonem by neměl být požíván alkohol. **TL:** Data dokazují, že trazodon nemá žádné vedlejší účinky na těhotenství nebo na zdraví plodu či novorozence. Při kojení je nutno zvážit poměr risk/benefit. **D:** Počáteční dávka 150 mg/den může být zvýšena o 75 mg/den každé tři dny až do maximální dávky 300 mg/den. V některých případech lze počáteční dávku snížit na 75 mg/den. Při léčbě depresí provázených sexuální dysfunkcí se podává 150 mg denně. Doporučená dávka pro starší a oslabené pacienty je snížena na 75 mg/den. Přípravek se podává na lačno a zapije se sklenicí vody, vždy jednou denně, večer. Léčba by měla trvat alespoň jeden měsíc. Náhlému vysazení léčby je třeba se vyhnout. Při ukončování léčby se má dávka postupně snižovat. Neexistují žádné důkazy, že by byl trazodon návykový. **DRR:** Angelini Pharma Česká republika s.r.o., Palachovo náměstí 799/5, 625 00 Brno, Česká republika. **Reg.č.:** Trittico Prolong 150 mg: 30/140/14-C, Trittico Prolong 300 mg: 30/141/14-C. **Uchovávání:** Při teplotě do 25 °C, v původním obalu, chránit před světlem a vlhkostí. **Datum poslední revize textu SPC:** 1. 11. 2020. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).



Blokáda histaminergních receptorů se odráží ve snížení pocitu sytosti a zvýšenému cravingu po sacharidové potravě, což se podobně jako snížená dopaminergní transmise promítne ve zvýšeném příjmu potravy a následně ve zvýšení tělesné hmotnosti (35). Dle podrobné analýzy antidepressiv s ohledem na vzestup hmotnosti z r. 2016 se jako nejpodstatnější jeví právě afinita k H1 receptorům, která je asociována se vzestupem hmotnosti nejsilněji (33). Část přírůstku hmotnosti může navíc odrážet zlepšení nálady v případě, že jedním ze známek deprese je úbytek hmotnosti před léčbou. Zvýšení tělesné hmotnosti se však může promítnout i do vyššího kardiovaskulárního rizika. V případě mirtazapinu se objevují kazuistiky, ale i prospektivní randomizované studie (n = 50) ukazující na zvýšení triglyceridů a celkového cholesterolu (36) a tedy celkového kardiovaskulárního rizika. Oproti tomu se minimálně v jedné studii nepotvrdilo zvýšení glykemie při terapii mirtazapinem, autoři nabízejí jako možné vysvětlení pokles kortizolu v průběhu terapie, ovšem pro svou hypotézu nepředstavili žádná podpůrná data (37). Mirtazapin tedy vede ke zvýšení tělesné hmotnosti, ovšem především na vrub tukové tkáně, nikoli svalové hmoty (38), která se jeví jako protektivní faktor z pohledu mortality i komplikací protinádorové léčby.

U ostatních antidepressiv se zmínky o vzestupu hmotnosti objevují spíše raritně (7, 35). Z pohledu celkového kardiovaskulárního rizika patří mezi rizikové spolu s mirtazapinem i paroxetin a citalopram, mezi středně rizikové pak escitalopram a sertralin. Multimodální antidepressiva jsou v tomto ohledu bezpečnější (trazodon, vortioxetin) (35).

Poruchy sexuálních funkcí

Poruchy sexuálních funkcí jsou u onkologických pacientů velmi časté. Některé studie uvádí jejich celkovou četnost mezi 50 a 60 % (39), přičemž přirozeně jsou u některých pacientů častější. Např. u mužů léčených pro karcinom prostaty (40), u premenopauzálních žen, u nichž došlo k amenoree po léčbě karcinomu prsu (41), nebo u žen léčených pro karcinom prsu inhibitory aromatázy nebo tamoxifenem (41, 42).

Sexuální dysfunkce jsou relativně častým nežádoucím účinkem SSRI nebo SNRI a řada

z nich se týká jak mužů, tak i žen (43). Mezi popisované účinky patří poruchy ejakulace (především ejakulační zpoždění), poruchy orgazmu, erektilní dysfunkce, snížené libido, v případě SSRI byly také hlášeny případy priapismu a snížená citlivost penisu. Tyto nežádoucí účinky jsou připisovány především neselektivnímu serotoninergnímu působení, které zahrnuje i aktivaci 5HT_{2A} a 5HT_{2C} receptorů. Zvýšení serotoninu tedy může ovlivnit další hormony a neurotransmitery podílející se na sexuálních funkcích – prostřednictvím ovlivnění dopaminergní signalizace a také nepřímo i zvýšením prolaktinu (44). K potvrzení této teorie přispívá i studie s flibanserinem, léčivem recentně registrovaným původně pro terapii sexuálních dysfunkcí, s mechanismem účinku na podkladu antagonismu 5HT_{2A}, B, C receptorů, D₄ receptorů a agonismem 5HT_{1A} receptorů. Teorie i klinické zkušenosti dokládají, že trazodon je v tomto ohledu selektivní a blokáda 5HT_{2A} a 5HT_{2C} receptorů těmito nežádoucími účinkům předchází, resp. jim dokáže bránit (45, 46), podobně byl s úspěchem zkoušen i mirtazapin (47). Přestože i u vortioxetinu se nežádoucí účinky tohoto typu při vyšším dávkování běžně uvádějí, existují i doklady o zlepšení oproti escitalopramu při posuzování pomocí dotazníku CSFQ (Changes in Sexual Functioning Questionnaire) (48).

U trazodonu se nicméně v literatuře objevují zmínky o priapismu, jako možném nežádoucím účinku, s neznámou frekvencí výskytu. Mechanismem je pravděpodobně interference s penilní detumescencí řízená adrenergním systémem – tedy vlivem jeho alfyalytického účinku. Frekvence výskytu není známa; objevuje se však spíše při kombinaci s jinými léčivými s alfyalytickým působením nebo při předávkování (31–33). Mezi faktory predisponující k k priapismu patří např. srpkovitá anémie, mnohočetný myelom, leukemie, dysfunkce autonomního nervového systému a hyperkoagulační stavy nebo koagulopatie penisu (3).

Emoční oploštění

Od počátku 90. let se diskutuje o možném snížení nejen negativního vyjádření emocí, ale o celkovém emočním oploštění při terapii SSRI (49). Nyní víceméně panuje shoda, že nežá-

doucím důsledkem neselektivního působení SSRI je snížení pozitivních i negativních emocí a celková emoční oploštělost nebo apatie (50, 51). Emoční oploštění se uvádí poměrně překvapivě i u antidepressiv SNRI (duloxetin, venlafaxin, desvenlafaxin) (52). Mechanismy, které vedou k rozvoji těchto příznaků, nejsou do detailu objasněny, nicméně někteří autoři naznačují, že SSRI/SNRI oslabují aktivitu specifických oblastí zapojených do emočního procesování, jako je přední cingulární kůra a amygdala (53). Funkce předního cingula je oblastí modulovanou dopaminergním, noradrenergním a cholinergním systémem (54), přičemž vlivem podání SSRI, stimulací 5HT_{2C} a 5HT_{2A} receptorů je v této oblasti snížena dopaminergní a adrenergní signalizace. Serotonin totiž prostřednictvím svých 5HT_{2A/C} heteroreceptorů na GABA-ergních interneuronech a jejím tonickým inhibičním vlivem snižuje výdej dopaminu a noradrenalinu (8, 55–58). Inverzní agonisté 5HT_{2C} zvyšují výdej DA ve *striatu* a *nucleus accumbens* (59). Antagonismus 5HT_{2A/C} receptorů může být cenný u některých typů deprese, jak dokládá jeden z mechanismů účinků trazodonu i mirtazapinu, u kterých se neuvádí tento typ nežádoucích účinků, nebo pokusy o augmentaci např. quetiapinem nebo jinými antipsychotiky (59, 60). V tomto směru se ukazuje i vortioxetin jako výhodnější (61), ovšem o jeho příznivém účinku není tolik dokladů jako v případě trazodonu (a mirtazapinu). Emoční oploštění může souviset a promítnout se i do sexuálních funkcí a jejich poruch (54).

Ovlivnění spánku

Jako třída jsou SSRI spojeny se zvýšeným probouzením po nástupu spánku, sníženým časem a procentem spánkové fáze REM (Rapid Eye Movements), zvýšením spánkové latence a zvýšenou latencí nástupu fáze REM (62, 63). Podobné efekty vykazuje venlafaxin i vortioxetin (zvýšení latence REM fáze, zkrácení REM, prodloužení fáze pomalých vln, zhoršená kontinuita spánku) (62, 63). Trazodon a mirtazapin patří mezi sedativní antidepressiva, v některých zemích byl trazodon dokonce spíše používán jako hypnotikum a nikoli jako antidepressivum (64). Obě antidepressiva neovlivňují délku REM fáze (resp. u trazodonu jsou k nalezení i studie prokazující prodlou-

žení latence nástupu REM), mírně prodlužují fázi s pomalými vlnami a zlepšují kontinuitu spánku (63, 65).

Hypnotickému účinku obecně přispívá blokáda především H1 histaminergních receptorů a dále 5HT_{2A} receptorů. Ze sledovaných antidepresiv mají signifikantní hypnotické účinky trazodon a mirtazapin. V případě trazodonu se jedná zejména o blokádu 5HT_{2A} receptorů, ke které dochází již při dávkách okolo 10 mg, ovšem plný hypnotický účinek se rozvine až při blokadě α_1 a H₁ receptorů, tedy až při dávkách 25–100 mg. Dokladem toho, že 5HT_{2A} potencuje hypnotický účinek, je eplivanserin – jedná se o antagonistu 5HT_{2A} receptorů, léčivo, které bylo vyvíjeno jako nové hypnotikum, ovšem jeho vývoj byl v r. 2009 pozastaven. Antagonismus 5HT_{2A} a H₁ receptorů je s ohledem na hypnotický účinek posílen i antagonismem α_1 receptorů (9, 66). Vedle zmíněných mechanismů může trazodon interferovat se sekrecí melatoninu, jehož noční sekreci zvyšuje, během dne však nemění (67, 68). Podobný receptorový profil (H₁ + 5HT_{2A} antagonismus) má i mirtazapin, ovšem se slabší alfa₁ blokádou. Hypnotický účinek je tedy u těchto antidepresiv dobře znám. V některých situacích je jistě sedace nežádoucí a zcela právem považována za nežádoucí účinek a může vést ke změně terapie, přesto je tento vedlejší účinek v určitých situacích spíše využíván jako zamýšlený terapeutický cíl, zejména u onkologicky nemocných. S výhodou je možné tento profil využít u anxiózních pacientů s obtížemi při usínání, kteří by jinak vyžadovali alespoň přechodnou medikaci hypnotiky a vyhnout se tak nasazení dalšího (zbytného) léčiva. Oproti tomu nespavost je jasným nežádoucím účinkem především SSRI a SNRI (14, 44).

Krvácení

Existují jak teoretické předpoklady, tak i řada sdělení popisující zvýšené riziko krvácení, petechií, resp. kazuistická sdělení popisující přímo případy krvácení po podávání inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (69). Předpokládá se, že k tomuto účinku přispívá celá řada mechanismů: blokáda intracelulární mobilizace vápníku, inhibice syntázy oxidu dusnatého, vyčerpání intracelulárního serotoninu, snížená sekrece destičkových faktorů

v reakci na chemické podněty, vedoucí ke ztrátě agregčního potenciálu a snížení exprese mnoha membránových receptorů zapojených do aktivace krevních destiček (70). Poměr šancí (OR) pro krvácení v metaanalýzách observačních studií se pohybuje okolo 1,4 (v závislosti na modelu a typu zavzatých studií), přičemž panuje shoda mezi studiemi případů a kontrol a kohortovými studiemi (71).

Teoreticky lze antidepresiva rozřadit do rizikových skupin na základě jejich afinity k SERT: vysoká afinita – sertralin, paroxetin, fluoxetin, vortioxetin; střední afinita – citalopram, escitalopram, venlafaxin; a nízká afinita – trazodon, mirtazapin (30, 72). U látek s nižší afinitou k SERT lze předpokládat nižší riziko (72, 73), tedy především u mirtazapinu a trazodonu. Mirtazapin postrádá schopnost inhibice SERT, trazodon má v porovnání s SSRI jen velmi nízkou afinitu (74). Data ohledně vlivu vortioxetinu na riziko krvácení jsou nejisté – teoreticky by vortioxetin měl spadat mezi antidepresiva s vyšším rizikem, kvůli relativně vyšší afinitě k SERT ($K_i = 2,6$ nM) (74). Recentně publikovaná kazuistika by to mohla potvrzovat (75), nicméně stále se jedná pouze o kazuistiku.

Obecně platí, že zvýšené riziko krvácení přinášejí kombinace s nesteroidními antiflogistiky a samozřejmě a antiagregační farmakoterapií (acetylsalicylová kyselina, klopido-grel, prasugrel, tikagrelor, tiklopidin) i s antikoagulační terapií (nízkomolekulární hepariny, warfarin, dabigatran, rivaroxaban). Přestože samotné nádorové onemocnění představuje spíše trombofilní stav (vlivem samotného nádoru, chemoterapie nebo vlivem přidružené komedikace typů glukokortikoidů nebo hematopetických růstových faktorů) (76, 77), u onkologických pacientů u krvácivých příhod nemusí jít o exacerbaci podáním antidepresiv. Ke krvácení může dojít v důsledku lokální nádorové invaze, abnormální nádorovou vaskulaturou nebo regrese nádoru v důsledku nežádoucích účinků protinádorové léčby (např. anti-VEGF monoklonální protilátky), nebo v důsledku předchozí radioterapie (78, 79).

Serotoninový syndrom

Serotoninový syndrom je dobře známý, na dávce závislý nežádoucí účinek. Má obvykle rychlý nástup, který se vyskytuje při součas-

ném podávání více serotonergních léčiv, ale byl popsán i případ serotoninového syndromu při monoterapii SSRI, a to i při normální dávce (80, 81). Diagnóza serotoninového syndromu je stanovena na základě Hunterových kritérií (Hunter Serotonin Toxicity Criteria) a může mít celou řadu příznaků, jako je úzkost, neklid, zmatenost, delirium, hyperreflexie, svalová rigidita, myoklonus, tachykardie, tachypnoe a třes. U závažnějšího průběhu může dojít k hypertermii, která sama o sobě může zvýšit riziko pro rozvoj epileptických záchvatů, disseminované intravaskulární koagulace nebo metabolické acidózy. Těžké případy jsou charakterizované i rychlými a závažnými změnami krevního tlaku a pulzu nebo mohou vyústit v kóma (82). Obecně se soudí, že serotoninový syndrom je spouštěn stimulací postsynaptických 5-HT_{2A} receptorů (83). V tomto ohledu jsou tedy méně riziková antidepresiva vykazující 5HT_{2A} antagonistickou aktivitu, jak dokládají případy mirtazapinu. U něj sice byly hlášeny případy serotoninového syndromu (84), nicméně častěji jsou u něj serotonergní mechanismy v rozvoji nežádoucích účinků rozporovány (85, 86).

Podobná situace je u trazodonu – inhibice serotoninového transportéru je v porovnání s SSRI slabší, navíc antagonizuje 5HT_{2A} receptory (jejichž stimulace serotoninový syndrom spouští). Existují i doklady, že kombinace trazodonu s některými SSRI (citalopram, fluoxetin) je z pohledu serotoninového syndromu bezpečná (87).

Prodloužení QTc intervalu

Prodloužení QT intervalu je bohužel běžný nežádoucí účinek většiny antidepresiv i mnohých protinádorových léčiv – lze zmínit antracyklyny, tamoxifen, trastuzumab, rituximab, 5-fluorouracil a celou řadu tyrosinkinázových inhibitorů (88). Poruchy elektrolytové rovnováhy (zejména hypokalemie, hypomagnezémie, hypokalcémie) jsou u některých typů nádorových onemocnění výrazně častější navíc zvyšují riziko maligních arytmií. Častější poruchy elektrolytové rovnováhy u onkologických pacientů vidíme z důvodu podvýživy v důsledku anorexie, nádorové kachexie nebo ileu, infiltrace střev nádorem nebo předchozí střevní operace, abnormální funkce jater v důsledku jaterních metastáz.

Časté použití glukokortikoidů ostatně taky implikuje vyšší riziko iontových dysbalancí. Na vzniku hypokalcemie se mohou podílet paraneoplastické poruchy – např. syndrom nádorové lýzy nebo syndrom tzv. „syndrom hladové kosti“ v případě metastazujícím karcinomu příštítných tělísek a karcinomu prostaty (zvýšené ukládání vápníku a fosfátů v kostech) (89). Podobně i hypomagnezemie může být zapříčiněna sekundárně v důsledku renálního poškození chemoterapií, aminoglykosidy, vankomycinem, ale i po inhibitory EGFR (aktivace EGFR je důležitá z pohledu renální reabsorpce hořčíku kanálem TRPM-6) (90). K hypokalemii pak může dojít jednak primárně vlivem nádorového onemocnění (neuroendokrinní tumory, nádory s nadprodukcí ACTH, mnohočetný myelom) (89), ale také sekundárně v důsledku zvracení (vysoce emetogenní režimy především s cisplatinou). Prodloužený QTc interval predisponuje k arytmiím typu Torsade de Pointes, které však mohou přejít v potenciálně život ohrožující ventrikulární tachykardii nebo fibrilaci. Předpokládá se, že citalopram a escitalopram jsou v rámci SSRI rizikovější (91) a byla u nich dokonce prokázána souvislost mezi dávkou a prodloužením QT intervalu (9). Recentní studie u 100 pacientek s karcinomem prsu také prokázala významné zvýšení rizika při kombinaci SSRI s tamoxifenem, jenž sám o sobě QTc prodlužuje. Mezi SSRI se opět jako nejrizikovější jeví citalopram, escitalopram a paroxetin (prodloužení QTc o 12,5–20 ms) (92). SSRI pravděpodobně způsobují prodloužení QTc přímou bloádou rychlé komponenty opožděného draslíkového proudu (I_{Kr}). Přestože se v SPC venlafaxinu

zmiňuje prodloužení QT intervalu jen okrajově jako vzácný nežádoucí účinek, může QT prodlužovat, a to na dávce (koncentraci) závisle (93). Riziko prodloužení QT u venlafaxinu bylo hodnoceno pomocí případových studií, dvojité zaslepených RCT, prospektivní jednoduše zaslepené studie, retrospektivní analýzy a otevřené kohortové populační studie. Navíc databáze ArizonaCert uvádí venlafaxin jako léčivo prodlužující QT. Mezi non-SSRI tedy venlafaxin z pohledu rizika LQTS zaujímá přední místo (94), nicméně riziko je přesto menší než v případě citalopramu nebo fluoxetinu (OR 0,7–0,9) a je významně především u vyšších dávek (94).

Oproti tomu mirtazapin představuje jen malé riziko prodloužení QT intervalu. Také u trazodonu se uvádí vzácné případy prodloužení QTc při předávkování (95), nicméně u starších pacientů prospektivní studie neprokázala prodloužení QTc (96). Také v případě vortioxetinu jak preklinická, tak i farmakovigilanční data neukazují na zvýšené riziko LQTS (97).

Snížení prahu pro vznik záchvatu

Serotonergní léčiva, především antidepresiva ze skupiny SSRI a SNRI, dále tricyklická antidepresiva, některá neuroleptika (fenothiaziny, thioxantheny butyrofenony, bupropion), ale také tramadol mohou snižovat práh pro vznik epileptických záchvatů (7).

Významné nebo nebezpečné interakce

Pro terapii deprese u onkologicky nemocných je zcela zásadní, aby antidepresivní terapie neinterferovala s onkologickou léčbou.

Z tohoto pohledu jsou rizikové inhibitory enzymů cytochromu P450, stejně jako antidepresiva prodlužující QTc. Mezi nezávažnější interakce patří interakce středně silných a silných inhibitorů cytochromu P450, PgP a UGT s tyrozinkinázovými inhibitory, z nichž mnohé mají relativně úzké terapeutické rozmezí. Mezi notoricky známé patří také interakce tamoxifenu (prodrug) a inhibitorů CYP2D6 (citalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin, ale i bupropion), jež může vyústit v potlačení metabolické aktivace tamoxifenu na aktivní metabolit endoxifen (98, 99). Nicméně, není cílem tohoto článku podat kompletní přehled farmakokinetických interakcí antidepresiv a protinádorové terapie, ostatně podobných přehledů lze v literatuře nalézt dostatek (98, 100–102).

Z řady farmakodynamických interakcí je kromě zvýšeného rizika krvácení (diskutováno výše) nutno zmínit i riziko serotoninového syndromu. To roste přirozeně s kombinací více serotonergních léčiv, z nichž se mnohé využívají i v onkologii. Mezi serotonergní léčiva mimo psychiatrické indikace patří v onkologii především opioidy (pethidin, tramadol, fentanyl oxykodon, tapentadol), setrony, antitusikum dextrometorfan, popř. linezolid (antibiotikum a současně inhibitor monoaminooxidázy A), triptany, vzácně pak methylenová modř, námelové alkaloidy, nebo třezalka tečkovaná.

Závěry

V současné době používaná antidepresiva jsou výrazně lépe tolerována, než tomu bylo u tricyklických antidepresiv. Přesto jsou nežá-

Tab. 2. Farmakokinetické parametry vybraných antidepresiv (7, 103)

	F %	Steady state	Metabolismus	Vazba na proteiny plazmy	Vd (L)	T _{1/2} (h)	Inhibice biotransformace jiných léčiv
sertralin	60	5–7 dní	CYP3A4, CYP2C19 a CYP2B6, PgP	98	1 500	26 (DMS 60–100)	CYP2D6
escitalopram	80	7 dní	CYP2C19, menší měrou CYP3A4 a CYP2D6	56–80	900–1 950	30	CYP2C19, CYP2D6
citalopram	80	7 dní	CYP2C19 (průměrně z 38 %), CYP3A4 (průměrně z 31 %) a CYP2D6 (průměrně z 31 %)	80	900–1 275	36	slabě CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2
venlafaxin	92	3 dny	CYP2D6, méně CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	30	560	5, 11 (ODV)	CYP2D6, slabě
mirtazapin	50	3–4 dny	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	85	300–640	20–40	
trazodon	až 100	4 dny	1A2, 3A4 (dominantně) a 2D6	89–95	60	7–11	
paroxetin	*	1–2 týdny	CYP2D6	95	652	21**	CYP2D6
vortioxetin	75	2 týdny	CYP2D6 a v menší míře CYP3A4/5 a CYP2C9 CYP2B6, CYP2C8	98	2 600	66	

*vysoká, signifikantní 1st pass efekt; ** nelineární farmakokinetika závislá na dávce

DMS – desmethylsertralin, ODV – O-desmethylvenlafaxin, F – biologická dostupnost, Vd – distribuční objem, T_{1/2} – eliminační poločas, steady state – doba do dosažení ustálených koncentrací v plazmě

doucí účinky současných antidepresiv dobře patrné a mohou být překážkou další terapie nebo mohou přímo ohrožovat onkologického pacienta ovlivněním účinnosti nebo bezpečnosti jeho základní léčby. V rámci vybraných (nejčastěji používaných) antidepresiv existují významné rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků.

K nežádoucím účinkům, které jsou z akutního pohledu nebezpečné, patří riziko krvácení a prodloužení QTc intervalu. Riziko krvácení souvisí se schopností inhibovat serotoninový transportér a tak lze antidepresiva rozdělit do tří kategorií na základě jejich afinit k SERT. Jako bezpečnější se jeví trazodon a především mirtazapin, který afinitu k SERT postrádá. Riziko prodloužení QTc intervalu má nejnižší mirtazapin, vortioxetin a trazodon, v rámci SSRI pak sertralin. Téměř všechna antidepresiva ovlivňují spánek a jeho architekturu, nicméně i zde jsou rozdíly mezi SSRI, SNRI na

jedné straně a trazodonem a mirtazapinem na straně druhé.

Z pohledu vzestupu hmotnosti je rizikový mirtazapin, u ostatních zmíněných má tento nežádoucí účinek nepatrný nebo žádný význam. V kontextu celkového kardiovaskulárního rizika jsou multimodální antidepresiva bezpečnější (trazodon, vortioxetin).

Co se týče sexuálních dysfunkcí, které mohou zcela zásadně ovlivnit spokojenost a compliance pacientů, jeví se trazodon a mirtazapin jako jednoznačně lepší oproti ostatním.

Mirtazapin a především trazodon také mohou být alternativou, resp. řešením některých nežádoucích účinků při terapii SSRI (nespavost, anxieta, emoční oploštění nebo právě již zmíněné sexuální nežádoucí účinky) (104, 105).

Při výběru antidepresiva je vždy nutné brát v potaz riziko vážných nežádoucích účinků, a to i především s ohledem na zá-

kladní onkologické onemocnění. Dále je nutné zohlednit fenotyp pacienta v širokém kontextu faktorů ovlivňujících odpověď na léčbu, jako jsou věk, pohlaví, další komorbidita, a ostatní farmakoterapie. Lékové interakce s onkologickou léčbou mohou být také překážkou nasazení konkrétního antidepresiva. Současně je také třeba zohlednit preference pacientů, resp. jejich obavy z nežádoucích účinků farmakoterapie. Tyto zásady jsou ostatně obecné principy personalizované léčby, a to nejen při léčbě deprese. Zároveň je nutné přiznat, že i přes dodržení všech těchto principů jsou pacienti velmi individuální a existuje velká variabilita jak v odpovědi na léčbu, tak i v projevu nežádoucích účinků, které mnohdy neodpovídají teoretickým předpokladům.

*Tento článek vznikl v rámci projektu
MUNI/A/1342/2022.*

LITERATURA

1. Ng CG, Boks MP, Zainal NZ, et al. The prevalence and pharmacotherapy of depression in cancer patients. *J Affect Disord.* 2011;131(1-3):1-7.
2. Anuk D, Özkan M, Kizir A, et al. The characteristics and risk factors for common psychiatric disorders in patients with cancer seeking help for mental health. *BMC psychiatry.* 2019;19(1):1-11.
3. Zhang L, Liu X, Tong F, et al. The prevalence of psychological disorders among cancer patients during the COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *Psychooncology.* 2022;31(11):1972-1987.
4. Ciaramella A, Poli P. Assessment of depression among cancer patients: the role of pain, cancer type and treatment. *Psychooncology.* 2001;10(2):156-165.
5. Satin JR. Review: depression is associated with increased cancer mortality. *Evid Based Ment Health.* 2010;13(2):41.
6. Satin JR, Linden W, Phillips MJ. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer.* 2009;115(22):5349-5361.
7. InfoPharm: AISP. In; 2022.
8. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009;14(10):536-546.
9. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, et al. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2012;26(12):1033-1049.
10. Dynamad American Society of Health System Pharmacists I. Dynamad. In 03-2017 edn. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995-2017; 2017.
11. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry.* 2009;195(3):211-217.
12. Stahl SM. Multifunctional drugs: a novel concept for psychopharmacology. *CNS Spectr.* 2009;14(2):71-73.
13. Zareifopoulos N, Papatheodoropoulos C. Effects of 5-HT₇ receptor ligands on memory and cognition. *Neurobiol Learn Mem.* 2016;136:204-209.
14. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology Cambridge University Press; 2013.
15. ECNP: Neuroscience based nomenclature. In; 2021.
16. Hirsch M, Birnbaum RJ. Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects. In:

- In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate. Waltham: MA; 2021.
17. Albert U, Lamba P, Stahl SM. Early response to trazodone once-a-day in major depressive disorder: review of the clinical data and putative mechanism for faster onset of action. *CNS Spectr.* 2021;26(3):232-242.
18. Vasiliu O. Esketamine for treatment-resistant depression: A review of clinical evidence (Review). *Exp Ther Med.* 2023;25(3):111.
19. Commons KG, Linnros SE. Delayed Antidepressant Efficacy and the Desensitization Hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10(7):3048-3052.
20. Sanchez C, Reines EH, Montgomery SA. A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: Are they all alike? *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(4):185-196.
21. Opal M, Klenotich S, Morais M, et al. Serotonin 2C receptor antagonists induce fast-onset antidepressant effects. *Molecular Psychiatry.* 2014;19(10):1106-1114.
22. Tokarski K, Bobula B, Grzegorzewska-Hiczwa M, et al. Stress and antidepressant treatment-induced modifications of 5-HT₇ receptor functions in the rat brain. *Pharmacological Reports.* 2012;64(6):1305-1315.
23. Rancans E, Zambori J, Dalsgaard M, et al. Intravenous vortioxetine to accelerate onset of effect in major depressive disorder: a 7-day randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *International Clinical Psychopharmacology.* 2020;35(6):305-312.
24. Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(15):1605.
25. Sinclair LI, Christmas DM, Hood SD, et al. Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2009;194(6):483-490.
26. Harada T, Inada K, Yamada K, et al. A prospective naturalistic study of antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:2115-2121.
27. Miovic M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer.* 2007;110(8):1665-1676.
28. Henry BJ. Symptom management in oncology: Depre-

- ssion and anxiety. In: Seminars in Oncology Nursing: 2022: Elsevier; 2022:151251.
29. Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression? *Biol Psychiatry.* 2003;53(3):193-203.
30. Orsolini L, Tomasetti C, Valchera A, et al. New advances in the treatment of generalized anxiety disorder: the multimodal antidepressant vortioxetine. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(5):483-495.
31. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH. The Importance of Body Composition in Explaining the Overweight Paradox in Cancer-Counterpoint. *Cancer Res.* 2018;78(8):1906-1912.
32. Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH, Caan BJ. The Obesity Paradox in Cancer: How Important Is Muscle? *Annu Rev Nutr.* 2018;38:357-379.
33. Salvi V, Mencacci C, Barone-Adesi F. H₁-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(10):1673-1677.
34. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(10):1259-1272.
35. Gill H, Gill B, El-Halabi S, et al. Antidepressant Medications and Weight Change: A Narrative Review. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(11):2064-2072.
36. Duncan NA, Clifford KM, Shvarts OM. Mirtazapine-Associated Hypertriglyceridemia and Hyperglycemia. *Consult Pharm.* 2015;30(11):657-663.
37. Himmerich H, Fulda S, Schaaf L, et al. Changes in weight and glucose tolerance during treatment with mirtazapine. *Diabetes Care.* 2006;29(1):170.
38. Laimer M, Kramer-Reinstadler K, Rauchenzauner M, et al. Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(3):421-424.
39. Schover L. Sexual quality of life in men and women after cancer. *Climacteric.* 2019;22(6):553-557.
40. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(5):436-445.

**Další literatura u autora
a na www.onkologiecs.cz**

Rechallenge anti-EGFR preparáty

Marián Liberko, Renata Soumarová

Onkologická klinika a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy FNKV, Praha

V léčbě mCRC se uplatňuje koncept „continuum of care“, kdy jsou období agresivní, indukční chemoterapie následovány maintenance terapií s cílem prodloužení celkového přežití. Rechallenge anti-EGFR preparáty je součástí tohoto konceptu, kdy selektovaná skupina pacientů může dosáhnout významné odpovědi a kontroly onemocnění i v pozdějších liniích léčby. Cílem tohoto sdělení je podat stručný přehled postavení rechallenge anti-EGFR strategie v léčbě mCRC.

Klíčová slova: metastatický kolorektální karcinom, rechallenge, anti-EGFR terapie.

Rechallenge with anti-EGFR therapy

Continuum of care is a concept of treatment in which periods of aggressive, induction chemotherapy are followed by maintenance treatment with the aim to prolong overall survival of mCRC patients. Rechallenge with anti-EGFR drugs is a part of this concept. With this strategy, we may achieve significant response and control of disease, even in later lines of treatment, in selected group of patients. The aim of this review is to provide an overview of rechallenge with anti-EGFR therapy in the treatment of mCRC.

Key words: metastatic colorectal cancer, rechallenge, anti-EGFR treatment.

Úvod

Kolorektální karcinom je třetí nejčastější malignita a druhá hlavní příčina úmrtí na nádorové onemocnění celosvětově. I přes efektivní screening kolorektálního karcinomu je přibližně 25 % pacientů diagnostikováno ve stadiu metastatického onemocnění a přibližně 50 % pacientů s časným onemocněním později v průběhu svého onemocnění manifestuje metastázy. Navíc, medián 5letého přežívání pacientů s mCRC je pouze 12,5 % (1). Vzhledem k pokrokům v molekulární biologii a genetice, které vedou k identifikaci specifických subtypů onemocnění na základě prediktivních a/nebo prognostických markerů (Ras, Braf, pMMR/MSS, dMMR/MSI-H) jsme lépe schopni personalizovat terapii a medián přežívání pacientů se prodlužuje.

Metastatický kolorektální karcinom je v současnosti nevyléčitelné onemocnění. V léčbě pacientů s mCRC se uplatňuje kon-

cept tzv. „continuum of care“, kdy v průběhu onemocnění by pacient měl být sekvenčně exponován všem dostupným preparátům. I když je volba konkrétního preparátu, resp. kombinace v rámci konkrétní linie, důležitá, ještě větší význam pro osud pacienta má právě správně zvolená sekvence terapie napříč liniemi léčby metastatického onemocnění. V léčbě pacienta s mCRC se tak střídají období indukční chemoterapie s následnou maintenance terapií s cílem maximalizovat benefit terapie při přijatelné míře toxicity. Součástí terapie mCRC je u selektovaných pacientů s tzv. oligometastatickým onemocněním i lokální terapie ve smyslu chirurgické metastasektomie, či jiných lokálně ablativních metod. Koncept „continuum of care“ vede k prodloužení mediánu přežití, který je v současnosti přes 30 měsíců (2).

Volba paliativní chemobioterapie s cílem dosažení co nejlepší odpovědi by měla být

vybrána po komplexním zhodnocení charakteristik nádoru, profilu pacienta a toxicity režimu. Zcela zásadní pro volbu iniciačního režimu je znalost mutačního stavu Ras, Braf onkogenů a vyšetření statutu MMR/MSI. Navíc se ukazuje, že i stranová lokalizace primárního nádoru hraje důležitou roli v rozhodování o léčbě a je tak nejlevnějším prognostickým i prediktivním markerem úspěšnosti léčby (2).

U pacientů s nemutovaným onkogenem Ras, Braf a MSS mCRC je lékem volby v 1. linii metastatického onemocnění chemoterapie v kombinaci s anti-EGFR preparáty s jasným benefitem u levostranných nádorů (2). Postavení anti-EGFR preparátů v léčbě pacientů s pravostranným mCRC není zcela jasně definováno. Nicméně, chemoterapie v kombinaci s anti-EGFR preparáty vede k vyšší hloubce odpovědi nádoru/metastáz a rychlejšímu nástupu odpovědi na terapii bez ohledu na stranovou lokalizaci primárního nádoru a tím



MUDr. Marián Liberko
Onkologická klinika a 3. LF UK FNKV, Praha
marian.liberko@fnkv.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(3):188-191

Článek přijat redakcí: 17. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 30. 5. 2023

i zvyšuje možnost sekundárních resekci. Právě tato skupina pacientů (kde je cílem rychlý nástup účinku a cytoredukce) s pravostranným primárním nádorem může být kandidátem pro anti-EGFR terapii (3). Po progresi na 1. linii s anti-EGFR preparáty při celkově dobrém klinickém stavu pacienta je možností pokračování v léčbě chemoterapií s anti-VEGF terapií (bevacizumab, aflibercept) (2).

V případě mutovaného onkogenu Ras a nemutovaného onkogenu Braf, MSS mCRC je jedinou možností kombinace chemoterapie s anti-VEGF preparáty (bevacizumab) bez ohledu na stranovou lokalizaci primárního nádoru. Po progresi na první linii lze pokračovat ve stejném anti-VEGF (bevacizumab) preparátu, nebo lze indikovat jiný preparát ze skupiny anti-VEGF (aflibercept) (2).

A konečně v případě mutovaného onkogenu Braf, MSS mCRC je preferována kombinace dvou, nebo u velmi selektované skupiny pacientů tří cytostatik + anti-VEGF v první linii (2). Po progresi na první linii léčby byla dlouho v podstatě jedinou možností pro tyto pacienty chemoterapie v kombinaci s anti-VEGF terapií (bevacizumab, aflibercept). Po publikování výsledků studie BEACON je nyní standardem pro předlžené BRAF mutované pacienty kombinace encorafenib + cetuximab (4). Samotné anti-EGFR preparáty u této skupiny (mtBraf) pacientů jsou s minimální účinností, resp. bez efektu.

Bez ohledu na mutační stav onkogenu Ras, Braf je po progresi na dvou liniích systémové chemobioterapie možností buď trifluridin/tipiracil, nebo regorafenib ve třetí linii léčby. Účinnost těchto dvou preparátů je podobná, liší se profilem toxicity (2).

Specifickou podskupinou mCRC pacientů jsou pacienti s dMMR/MSI-H onemocněním, kdy v současnosti bez ohledu na Ras, Braf status je indikována v první linii léčby monoterapie pembrolizumabem (5), nebo kombinace ipilimumab + nivolumab v rámci druhé linie léčby (6).

V současnosti je řada pacientů s mCRC i přes progresi na standardní třetí linii léčby v dobrém celkovém stavu a jsou tak kandidáty pro další terapii. Vzhledem k široké dostupnosti molekulárně-genetických vyšetření nelze indikovat terapii naslepo, kde je minimální šance na léčebnou odpověď. Je zcela nezbytné

případnou terapii volit právě na základě znalosti vyšetření prediktivních markerů. Jednou z možností „continuum of care“ pro pacienty s vyčerpanými možnostmi standardní terapie je rechallenge strategie s anti-EGFR preparáty u wtRas, wtBraf pacientů.

Biologické předpoklady k rechallenge anti-EGFR

Standardem terapie pro pacienty s wtRas, wtBraf, MSS mCRC a levostrannou lokalizací primárního tumoru je chemoterapie v kombinaci s anti-EGFR preparáty. Vstupně zpravidla dochází u nepředlženého onemocnění k významné hloubce odpovědi, která se ale v průběhu pokračující terapie postupně snižuje až dochází k progresi onemocnění. Tento proces je zcela nevyhnutelný vzhledem k mechanismům selektivního tlaku a sekundární rezistence na anti-EGFR preparáty. U každého wtRas pacienta je již vstupně přítomná subklonální rezistentní populace buněk na anti-EGFR terapii, která může rychle expandovat vlivem selektivního tlaku terapie. Druhou možností vzniku rezistence na anti-EGFR preparáty v průběhu terapie jsou de novo mutace buněk původně wtRas populace, které vedou k progresi a selhání terapie (7, 8).

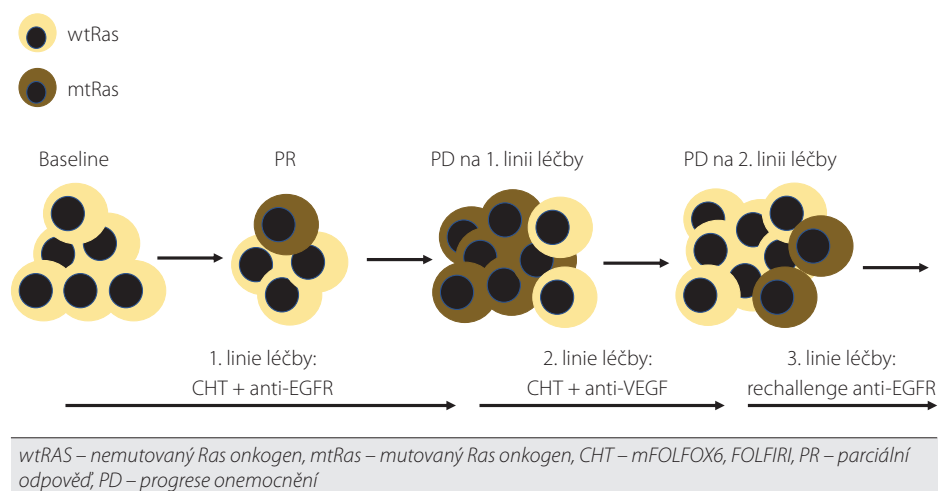
V případě progresi onemocnění na anti-EGFR terapii je indikována změna na chemoterapii v kombinaci s anti-VEGF preparáty, mechanismus účinku kterých je nezávislý na RAS statutu, či přítomných mechanismech sekundární rezistence vůči EGFR-preparátům. Dochází tedy k opětovné odpovědi na léčbu. Navíc, z důvodu vymizení selektivního vlivu anti-EGFR terapie během tzv. „anti-EGFR

prázdnin“ může dojít k znovunastolení senzitivity vůči těmto preparátům (9, 10). Vlivem aplikované terapie dochází neustále ke změně vlastností onemocnění (11). Tyto poznatky lze využít v klinické praxi ve smyslu tzv. rechallenge strategie s anti-EGFR preparáty (Obr. 1).

Rechallenge anti-EGFR

V posledních letech je k dispozici řada prací, které hodnotily význam a postavení rechallenge anti-EGFR preparáty v léčbě pacientů s mCRC. První prospektivní studie byla publikována již v roce 2012 italskými autory, Santini a kol. (12). Ve studii bylo zahrneno 39 pacientů s předlženým wtKras mCRC. Všichni pacienti byli předloženi režimem s cetuximabem a dosáhli odpovědi (CR, PR, nebo SD alespoň po dobu 6 měsíců), následně byli léčeni alespoň jedním režimem bez anti-EGFR preparátu (medián 4 linie). V rámci studie byli následně léčeni rechallenge strategií: irinotecan + cetuximab, nebo FOLFIRI + cetuximab. Studie přinesla pozitivní výsledky, kdy ORR byl 53,8 % (PR 48,7 %, CR 5,1 %). Navíc, 36 % pacientů mělo stabilizaci onemocnění a mPFS byl 6,6 měsíce. Tolerance rechallenge strategie byla dle očekávání a dominovala kožní toxicita. Kriticky lze v současnosti nahlížet na skutečnost, že studie byla heterogenní ve smyslu předlženosti pacientů před rechallenge strategií (medián počtu linií 4, rozsah 3–7). Navíc, vzhledem k již staršímu datu publikace byl hodnocen pouze Kras status, a nebyly k dispozici výsledky prediktivních markerů před rechallenge.

Obr. 1. Biologické předpoklady rechallenge anti-EGFR terapie



V roce 2018 byly publikovány výsledky malé studie (28 pacientů) fáze II, CRICKET, která měla striktnější kritéria pro zařazení pacientů a rovněž hodnotila Ras status před rechallenge pomocí tekuté biopsie (13). Všichni pacienti byli vstupně wtRas, wtBraf. V první linii byli léčeni chemoterapií v kombinaci s anti-EGFR preparátem s dosažením alespoň PR po dobu 6 měsíců. Ve druhé linii byla podmínkou předléčenost chemoterapií v kombinaci s anti-VEGF preparáty. Rechallenge strategie byla testována ve 3. linii léčby s minimálním odstupem od posledního podání anti-EGFR terapie alespoň 4 měsíce. DCR byl 54 % a v ITT populaci 6 z 28 pacientů (21 %) dosáhlo PR s mPFS 3,4 měsíce a mOS 9,8 měsíce. Všichni pacienti v době před rechallenge měli vyšetřen aktuální Ras status pomocí tekuté biopsie. Přítomnost Ras mutace byla v době před rechallenge detekována u 12 z 25 (48 %) hodnotitelných pacientů. Výsledky prokázaly, že pouze pacienti, kteří byli ctDNA wtRas, dosáhli PR. Navíc mPFS byl signifikantně delší u pacientů s ctDNA wtRas ve srovnání s pacienty ctDNA mtRas v době zahajování rechallenge (4,0 vs. 1,9 měsíce, HR 0,44, $p = 0,03$). Byl pozorován trend k delšímu mOS v populaci ctDNA wtRas pacientů (12,5 vs. 5,2 měsíce, HR 0,58, $p = 0,24$).

Prediktivní význam tekuté biopsie byl potvrzen i jinými skupinami (14, 15, 16). Recentně byly prezentovány výsledky studie CHRONOS. Jednalo se o jednoramennou studii fáze II, která pomocí tekuté biopsie hodnotila status Ras, Braf a EGFR mutace u pacientů před rechallenge panitumumabem, v rámci této stu-

die, bez chemoterapie. Primárním cílem studie byl ORR. Sekundárními cíli byly PFS, OS, bezpečnost a tolerance tohoto přístupu. Medián předchozích linií byl 3 (rozsah 2–6). V rámci studie, 16 (31 %) pacientů z 52 zařazených mělo alespoň jednu mutaci, která predikovala rezistenci vůči anti-EGFR terapii. Tato skupina pacientů byla ze studie vyloučena. Primární cíl studie byl dosažen, kdy 30 % pacientů dosáhlo PR. DCR byl 63 % a SD trvající déle než 4 měsíce byla pozorována u 82 % pacientů (16).

Dle dostupných dat má rechallenge anti-EGFR preparáty své místo v „continuum of care“ mCRC jednak jako monoterapie (CHRONOS), jednak v kombinaci s chemoterapií (CRICKET).

Další možností, jak zvýšit benefit rechallenge anti-EGFR terapie, je kombinace s imunoterapií. I zde je existuje zdůvodnění tohoto přístupu. Cetuximab, IgG1 monoklonální protilátka, jednak zlepšuje NK buňkami mediovanou ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity), jednak opsonizací nádoru usnadňuje rozpoznávání dendritickým buňkám a zvyšuje expresi MHC třídy II (17). Tato strategie byla testována v rámci studie CAVE, kde bylo 77 pacientů s refraktním mCRC léčeno rechallenge strategií: cetuximab + avelumab (18). Vstupní kritéria studie byla velmi podobná jako u studie CRICKET. Studie dosáhla primárního cíle, kdy mOS byl 11,6 měsíce, mPFS byl 3,6 měsíce. Ve studii byla pozorována 1 CR (1,8 %), 5 PR (6 %) a 44 SD (57 %). Zajímavé je, že v studii pouze 3 pacienti byli MSI-H a benefit kombinace cetuximab + avelumab byl prokázán bez

ohledu na MMR status, což nepřímo potvrzuje imunomodulační vlastnosti cetuximabu. V rámci studie 67 pacientů mělo k dispozici vzorky vhodné k vyšetření Ras, Braf mutace pomocí tekuté biopsie, kde 48 pacientů mělo ctDNA wtRas, wtBraf status. V této selektované populaci byl benefit rechallenge ještě větší, kdy mOS byl 17,3 měsíce vs. 10,4 měsíce (HR 0,49, $p = 0,02$) u pacientů s ctDNA wtRas. Rovněž byl v populaci ctDNA wtRas delší mPFS (4,1 měsíce vs. 3,0 měsíce, HR 0,42, $p = 0,004$). Tolerance kombinace byla přijatelná, kdy nejčastější toxicitou G3 byla kožní toxicita (14 %) a průjem (4 %).

Vzhledem k slibným výsledkům studie CAVE probíhá v současnosti studie fáze II, CAVE 2, kde bude kombinace cetuximab + avelumab testována vůči cetuximabu v monoterapii. Studie má v plánu zařadit 173 pacientů s randomizací 2:1 ve prospěch kombinace. Primárním cílem je OS. Sekundárními cíli jsou ORR, PFS, bezpečnost. V rámci CAVE 2 všichni pacienti před vstupem do studie budou mít vyšetření Ras, Braf statusu pomocí tekuté biopsie (19). Přehled dalších studií se strategií rechallenge anti-EGFR je uveden v tabulce 1.

Rechallenge strategie je validní metoda, které u selektované skupiny pacientů (ctDNA wtRas) může vést k prodloužení přežití. Stanovení aktuálního statusu onkogenu Ras, Braf pomocí ctDNA je nepodkročitelné minimum k zabránění podávání inefektivní strategie. Zdá se, že samotný parametr uplynulé doby od podání poslední anti-EGFR terapie je nedostatečným ukazatelem

Tab. 1. Přehled studií s rechallenge anti-EGFR strategií

Studie	Fáze	Počet pacientů	Linie	Režim rechallenge	RR (%)	mPFS (m)	mOS (m)
Santini (12)	2	39	$\geq 2^1$	FOLFIRI + cetuximab	53,8	6,6	NR
				irinotecan + cetuximab			
CRICKET (13)		28			21,4	3,4	9,8
CRICKET (ctDNA wtRas)	2	13	3	irinotecan + cetuximab	31	4	12,5
CRICKET (ctDNA mtRas)		12			0	1,9	5,2
Sunakawa (14)		16			0	3,1	8,9
Sunakawa (ctDNA wtRas)	2	10	$\geq 3^2$	irinotecan + anti-EGFR	0	4,7	16
Sunakawa (ctDNA mtRas)		6			0	2,3	3,8
JACCRO CC-08 (15)	2	34	3	irinotecan + cetuximab	2,9	2,4	8,1
CHRONOS (16)	2	27	3 ³	panitumumab	30	3,68	12,65
CAVE (18)		77			7,8	3,6	11,6
CAVE (ctDNA wtRas)	2	48	3	cetuximab + avelumab	8,5	4,1	17,3
CAVE (ctDNA mtRas)		19			5,1	3	10,4
E-rechallenge (22)		33			15,6	2,9	8,7
E-rechallenge (ctDNA wtRas)	2	6	NR	irinotecan + cetuximab	50	7	NR

¹28 % pacientů 2. linie; 46 % pacientů 3. linie; 26 % pacientů 4. linie; ²87,5 % pacientů 3. linie; 12,5 % pacientů 4. linie; ³medián 3 linie (rozsah 2–6)

potenciální senzitivity na rechallenge strategii i přes známé teoretické předpoklady biologického poločasů rozpadu mtRas klonů během anti-EGFR prázdnin (10). Byly publikovány výsledky retrospektivní analýzy 86 pacientů s refrakterním mCRC, kteří byli v rámci svého onemocnění v minulosti léčeni režimem s anti-EGFR preparáty. V rámci rechallenge anti-EGFR byl ORR 19,8%, mPFS 3,8 měsíce, mOS 10,2 měsíce. Vyšší ORR byl pozorován u pacientů s anti-EGFR free intervalem > 15 měsíců a u pacientů, kteří před rechallenge obdrželi alespoň 2 linie předchozí léčby. Nicméně autoři prokázali, že delší doba od posledního podání cetuximabu, nevedla k delšímu PFS, či OS (20). Tato data byla potvrzena v recentní publikaci italských autorů, kteří v poolované analýze studií CAVE a VELO hodnotili přítomnost ctDNA wtRas/Braf ve vztahu k době, která

uplynula od posledního podání anti-EGFR preparátu (21). Vstupně před rechallenge mělo 97 pacientů z 129 ctDNA wtRas/Braf status a 32 pacientů z 129 ctDNA mtRas/Braf status. Medián doby bez anti-EGFR terapie byl 10,6 měsíce ve skupině s mutací vs. 13,0 měsíce ve skupině bez mutace v rámci vstupního vyšetření před rechallenge ($p = 0,169$). Při analýze proporce pacientů, kteří ne/měli přítomnost mutace před rechallenge, nebyl v období 4 až 18 měsíců od poslední aplikace anti-EGFR terapie nalezen rozdíl. Nicméně 38 z 44 pacientů, kteří měli interval bez anti-EGFR terapie delší než 18 měsíců, mělo vstupně před rechallenge ctDNA wtRas/Braf. I tato studie je důkazem, že samotná delší doba od ukončení předchozí anti-EGFR terapie nemusí nezbytně znamenat restituci wtRas/Braf statusu a tekutá biopsie zůstává nepodkročitelným minimem.

Závěr

Přežívání pacientů s mCRC se prodlužuje díky konceptu „continuum of care“, kdy správně zvolená léčebná strategie od časných k pozdním liniím léčby může vést k dlouhodobé stabilizaci onemocnění, která je spojena s prodlužováním mediánu celkového přežití. Rechallenge anti-EGFR preparáty jsou významným prvkem v rámci „continuum of care“. Tato strategie je možná z důvodu prohlubování našich poznatků o biologii nádorového onemocnění, jeho vývoji v průběhu času, i vlivem aplikované terapie, s možností stanovení prediktivních markerů pomocí tekuté biopsie, která identifikuje podskupinu pacientů, kteří mohou mít významný benefit z rechallenge i v pozdních liniích léčby mCRC. Podaný přehled studií je toho důkazem.

LITERATURA

1. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233-254. doi: 10.3322/caac.21772. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36856579.
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36307056.
3. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1713-1729. doi: 10.1093/annonc/mdx175. PMID: 28407110; PMCID: PMC6246616.
4. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1632-1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566309.
5. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544.
6. André T, Lonardi S, Wong KYM, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1052-1060. doi: 10.1016/j.annonc.2022.06.008. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35764271.
7. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med.* 2015;21(7):795-801. doi: 10.1038/nm.3870. Epub 2015 Jun 1. Erratum in: *Nat Med.* 2015 Jul;21(7):doi:10.1038/nm0715-827b. Erratum in: *Nat Med.* 2015;21(7):827. PMID: 26030179; PMCID: PMC4868598.
8. Parseghian CM, Sun R, Woods M, et al. Resistance Mechanisms to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy in RAS/RAF Wild-Type Colorectal Cancer Vary by Regimen and Line of Therapy. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):460-471. doi: 10.1200/JCO.22.01423. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36351210; PMCID: PMC9870238.
9. Vidal J, Muinelo L, Dalmases A, et al. Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1325-1332. doi: 10.1093/annonc/mdx125. PMID: 28419195; PMCID: PMC5834035.
10. Parseghian CM, Loree JM, Morris VK, et al. Anti-EGFR-resistant clones decay exponentially after progression: implications for anti-EGFR re-challenge. *Ann Oncol.* 2019;30(2):243-249. doi: 10.1093/annonc/mdy509. PMID: 30462160; PMCID: PMC6657008.
11. Morelli MP, Overman MJ, Dasari A, et al. Characterizing the patterns of clonal selection in circulating tumor DNA from patients with colorectal cancer refractory to anti-EGFR treatment. *Ann Oncol.* 2015;26(4):731-736. doi: 10.1093/annonc/mdv005. Epub 2015 Jan 26. PMID: 25628445; PMCID: PMC4374387.
12. Santini D, Vincenzi B, Addeo R, et al. Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? *Ann Oncol.* 2012;23(9):2313-2318. doi: 10.1093/annonc/mdr623. Epub 2012 Mar 5. Erratum in: *Ann Oncol.* 2017;28(11):2906. PMID: 22396447.
13. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(3):343-350. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5080. PMID: 30476968; PMCID: PMC6439839.
14. Sunakawa Y, Nakamura M, Ishizaki M, et al. RAS Mutations in Circulating Tumor DNA and Clinical Outcomes of Rechallenge Treatment With Anti-EGFR Antibodies in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2020;4:898-911. doi: 10.1200/PO.20.00109. PMID: 35050760.
15. Masuishi T, Tsuji A, Kotaka M, et al. Phase 2 study of irinotecan plus cetuximab rechallenge as third-line treatment in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: JACCRO CC-08. *Br J Cancer.* 2020;123(10):1490-1495. doi: 10.1038/s41416-020-01042-w. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32863385; PMCID: PMC7652864.
16. Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med.* 2022;28(8):1612-1618. doi: 10.1038/s41591-022-01886-0. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35915157; PMCID: PMC9386661.
17. Ferris RL, Lenz HJ, Trotta AM, et al. Rationale for combination of therapeutic antibodies targeting tumor cells and immune checkpoint receptors: Harnessing innate and adaptive immunity through IgG1 isotype immune effector stimulation. *Cancer Treat Rev.* 2018;63:48-60. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.11.008. Epub 2017 Dec 2. PMID: 29223828; PMCID: PMC7505164.
18. Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, et al. Cetuximab Rechallenge Plus Avelumab in Pretreated Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 2 Single-Arm Clinical CAVE Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(10):1529-1535. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2915. PMID: 34382998; PMCID: PMC8531995.
19. Napolitano S, Martini G, Ciardiello D, et al. CAVE-2 (Cetuximab-Avelumab) mCRC: A Phase II Randomized Clinical Study of the Combination of Avelumab Plus Cetuximab as a Rechallenge Strategy in Pre-Treated RAS/BRAF Wild-Type mCRC Patients. *Front Oncol.* 2022;12:940523. doi: 10.3389/fonc.2022.940523. PMID: 35832541; PMCID: PMC9272566.
20. Rossini D, Germani MM, Pagani F, et al. Retreatment With Anti-EGFR Antibodies in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Multi-institutional Analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2020;19(3):191-199.e6. doi: 10.1016/j.clcc.2020.03.009. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32466976.
21. Ciardiello D, Napolitano S, Famiglietti V, et al. Pretreatment Plasma Circulating Tumor DNA RAS/BRAF Mutational Status in Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients Who Are Candidates for Anti-EGFR Rechallenge Therapy: A Pooled Analysis of the CAVE and VELO Clinical Trials. *Cancers (Basel).* 2023;15(7):2117. doi: 10.3390/cancers15072117. PMID: 37046778; PMCID: PMC10093522.
22. Sawa H, Shinozaki E, Nakamura M, et al. Phase II study of cetuximab rechallenge in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: E-rechallenge trial. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl 8):viii161. doi: 10.1093/annonc/mdy281.029.

Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy a jejich současné postavení v léčbě chronické lymfocytární leukemie

Tereza Líkařová, Martin Špaček

Interní klinika – klinika hematologie, VFN v Praze a 1. LF UK, Praha

Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi) jsou malé molekuly zasahující do signální dráhy B-buněčného receptoru s prokázaným anti-tumorózním účinkem u chronické lymfocytární leukemie. Od schválení ibrutinibu v roce 2014 společně s ostatními cílenými léky již téměř zcela nahradily standardní chemoterapeutické režimy v relapsu onemocnění a u skupiny pacientů s prokázanou aberací TP53 jsou preferovány i v první léčebné linii. Kromě ibrutinibu je v běžné praxi v ČR nyní dostupný i preparát z druhé generace BTKi, akalabrutinib, který disponuje především nižším rizikem kardiálních nežádoucích účinků. Řada dalších přípravků ze třetí generace je ve fázi klinických studií, z nichž zejména studie s nekovalentním BTKi, pirtobrutinibem, probíhají aktuálně i v ČR. Do popředí se dostává i otázka kombinované terapie, především s inhibitorem BCL-2, venetoklaxem, která při přijatelné toxicitě nabízí dosažení hlubokých dlouhotrvajících remisí, a to i u pacientů s prognosticky nepříznivými znaky. Mezi nevyřešenými tématy zůstává např. získaná rezistence na BTKi, jejich vliv na imunitní systém, či využití u pacientů s Richterovou transformací. Tento článek nabízí přehled dosavadních poznatků o BTKi s důrazem na jejich využití v klinické praxi.

Klíčová slova: inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy, chronická lymfocytární leukemie, ibrutinib, akalabrutinib, klinické studie.

Bruton's tyrosine kinase inhibitors and their current status in the treatment of chronic lymphocytic leukemia

Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKi) are small molecules that interfere with the B-cell receptor signaling pathway and have an anti-tumor effect in chronic lymphocytic leukemia. Since the approval of ibrutinib in 2014, together with other targeted drugs, they have almost completely replaced standard chemotherapy regimens in relapsed disease and in the group of patients with proven TP53 aberrations are also preferred in the first-line setting. In addition to ibrutinib, a second-generation BTKi with a lower risk of cardiac adverse events, acalabrutinib, is now available in the Czech Republic. A number of other third-generation agents are in clinical trials, of which studies with the non-covalent BTKi, pirtobrutinib, are currently ongoing in the Czech Republic too. Combination therapy, especially with the BCL-2 inhibitor, venetoclax, offering the possibility of achieving deep, long-lasting remissions with acceptable toxicity, even in patients with prognostically unfavourable features, has also come to the fore. Unresolved issues include acquired resistance to BTKi, their impact on the immune system, and their use in patients with Richter's transformation. This article provides an overview of the current knowledge on BTKi with an emphasis on their use in clinical practice.

Key words: Bruton's tyrosine kinase inhibitors, chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib, acalabrutinib, clinical trials.

Úvod

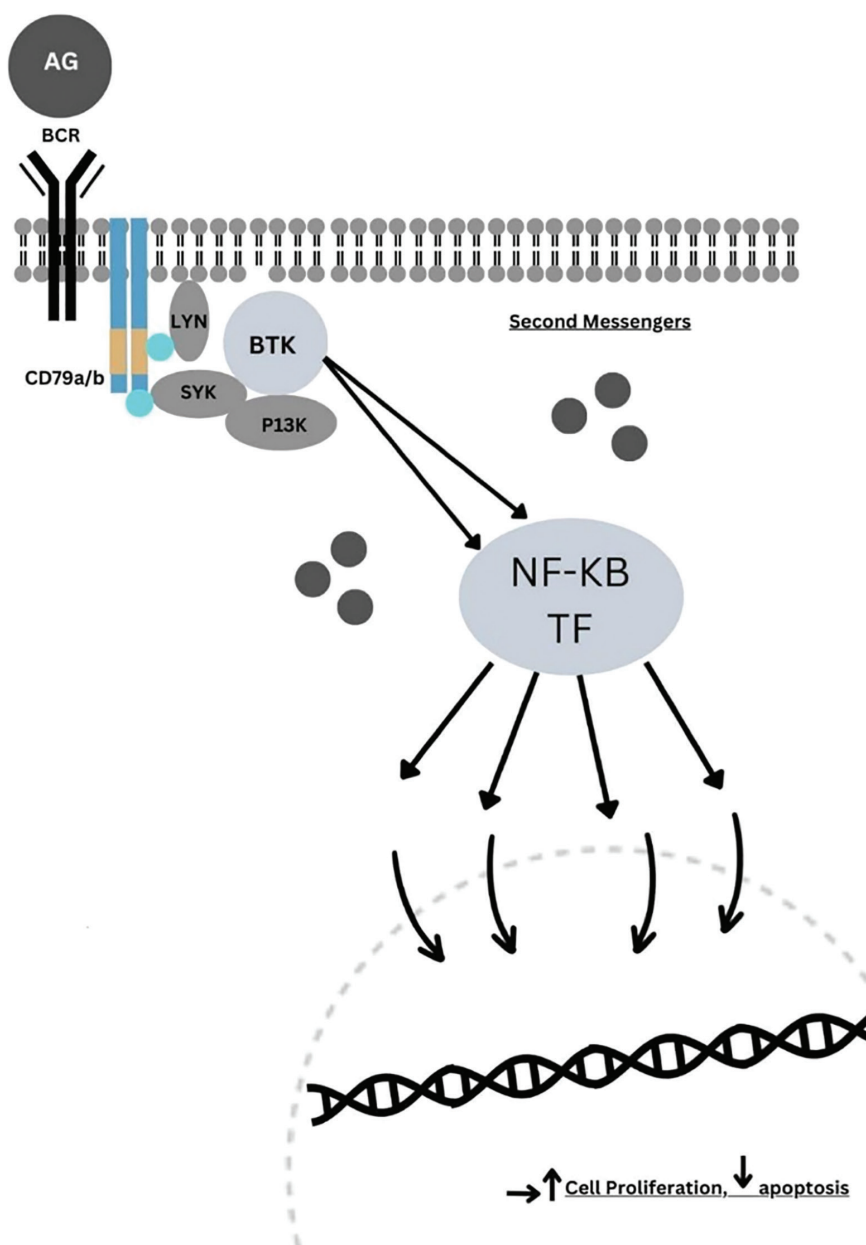
Brutonova tyrosinkináza (BTK) byla poprvé objevena v 50. letech Dr. Ogdenem Brutonem v rámci studia X-vázané agamaglobulinemie. V lidském organismu je exprimována především v krevních buňkách,

a to zejména v B-lymfocytech, trombocytech a buňkách myeloidní řady. Z hlediska hemat-onkologie, je zásadní její zapojení do signální dráhy B-buněčného receptoru (BCR). Je známo, že variace v BCR dráze a její kontinuální stimulace patří mezi integrální mechanismy

tumorigeneze u chronické lymfocytární leukemie (CLL). Léčebná blokáda této dráhy tudíž způsobuje omezené přežívání B-lymfocytů a snížení jejich proliferační aktivity, čímž vede i k eradikaci nádorových klonů (1).

Popis BCR signalizace ukazuje Obr. 1.

Obr. 1. BCR signální dráha



Po navázání ligandu na extracelulární část BCR, která je tvořena molekulou IgM, dochází k agregaci tohoto receptoru s membránovými proteiny CD79a a CD79b. Toto spojení pak vede k rekrutaci cytoplasmatických enzymů, konkrétně splenické tyrosinkinázy Syk a tyrosinkinázy Lyn. Ty následně aktivují Brutonovu tyrosinkinázu a fosfatidylinositol-3-kinázu, které přes celou řadu druhých posílají spouští kaskádu intracelulárních dějů vedoucích k uvolnění transkripčních faktorů nukleárního faktoru kappa B. Po translokaci těchto faktorů do jádra dochází k expresi genů, které podporují buněčnou proliferaci, inhibují apoptózu a přes vliv na chemokinové receptory podporují homing B-lymfocytů (1)

Kovalentní a nekovalentní inhibitory

Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi) se podle svých vazebných vlastností dělí do dvou skupin, na kovalentní a nekovalentní. Kovalentní přípravky tvoří silné ireverzibilní vazby, k jejichž změně dochází pouze na základě chemických reakcí. Zpravidla se připojují na vazebné místo pro ATP přes aminokyselinu cystein v pozici 481 (dále C481), kde následně brání aktivaci BTK. I přes významný úspěch v léčbě CLL, mají tyto preparáty určité nevýhody plynoucí právě z je-

jich farmakodynamiky. Ireverzibilní vazba na strukturálně podobné kinázy, tzv. „off-target“ inhibice, může být příčinou některých nežádoucích účinků. Kupříkladu, blokáda receptoru pro epidermální růstový faktor může vést k rozvoji průjmů či lékového exantému a vazba na C-terminální SRC kinázu kardiomyocytů pravděpodobně přispívá ke vzniku fibrilace síní. Kontinuální terapie navíc může způsobit vznik sekundární rezistence, především přes získané bodové mutace C481, nebo přes mutace fosfolipázy C, což je enzym zapojený do BCR

signalizace distálně od BTK. Tyto dvě konkrétní mutace jsou dohromady zodpovědné až za 80% všech rezistencí na ibrutinib, z čehož vyplývá jejich zásadní klinická relevance. Dalším problémem u kovalentních inhibitorů je jejich nízká biologická dostupnost, která může u pacientů s agresivní formou CLL vést k nekompletní inhibici cílového enzymu, a tím pádem i ke snazší selekci rezistentních klonů (2).

Naopak nekovalentní BTK inhibitory se na své cílové místo váží pomocí slabých, snadno reverzibilních mechanismů, jakými jsou např. vodíkové můstky. Zdá se, že s ohledem na zcela odlišný mechanismus vazby by do budoucna mohly představovat vhodnou léčebnou strategii pro nemocné, u kterých byla léčba kovalentními inhibitory ukončena z důvodu sekundární rezistence (2). Uplatnění by tak mohly nalézt především u tzv. dvojité refrakterní pacientů, kteří progredují jak na kovalentním BTKi, tak na venetoklaxu a jejichž prognóza vzhledem k omezeným terapeutickým možnostem zůstává v současné době nepříznivá (3).

Srovnání jednotlivých preparátů

Ibrutinib je kovalentní BTKi, který byl na základě studie Resonate jako první schválen pro léčbu relabující či refrakterní CLL (R/R CLL). Tato randomizovaná studie fáze III srovnávala ibrutinib s monoklonální protilátkou anti-CD20 ofatumumabem. Při mediánu sledování 65,3 měsíců bylo v rameni s ibrutinibem prokázáno signifikantně delší přežití bez progresu (PFS – 44,1 vs. 8,1 měsíců u ofatumumabu) (4). Následovala studie Resonate-2, prokazující superioritu ibrutinibu oproti chlorambucilu u starších nemocných (>65 let věku) s nepředléčenou CLL (5). Díky tomu byl schválen ibrutinib pro použití i v první linii léčby, nicméně v ČR je úhrada v tomto případě omezena jen pro skupinu vysoce rizikových nemocných s aberací TP53 (6). Ibrutinib se podává perorální formou v jedné denní dávce (420 mg) (6). Mezi pozorované nežádoucí účinky patří zejména průjem, infekce, fibrilace síní, arteriální hypertenze a krvácivé příhody. Zpravidla jsou mírného stupně a jejich výskyt se navíc s délkou terapie snižuje. V praxi je důležité na ně myslet, především u pacientů vyžadujících dlouhodobou antikoagulační či antiagregační terapii, kde individuálně zvažujeme riziko krvácení, případně medikaci optimalizujeme, a dále u nemoc-

ných před chirurgickou intervencí, kde je nutné léčbu ibrutinibem (respektive jakýmkoliv BTKi) krátkodobě přerušit. U pacientů s významnou kardiální komorbiditou preferenčně volíme užití akalabrutinibu, nebo preparátů mimo skupinu BTKi (7).

Akalabrutinib je BTKi druhé generace, který byl na základě studií Elevate-TN (8) a Ascend (9), v roce 2019 schválen jak pro primoterapii, tak pro léčbu R/R CLL. Podává se perorálně ve dvou denních dávkách (100 mg 2x denně) a jeho hlavní výhodou oproti ibrutinibu je nižší výskyt některých nežádoucích účinků (především fibrilace síní) při zachování stejného léčebného efektu, který byl potvrzen i v randomizované studii Elevate-RR přímo srovnávající oba přípravky u R/R CLL (10). Použití akalabrutinibu je proto možnou alternativou u pacientů, u kterých byla léčba ibrutinibem ukončena z důvodu nežádoucích účinků.

Zanubrutinib je další kovalentní BTK inhibitor druhé generace, který byl v roce 2022 schválen Evropskou lékovou agenturou pro léčbu CLL v první linii i v relapsu (v ČR tč. nemá úhradu) (11). U pacientů s R/R CLL prokázal zanubrutinib v randomizované studii fáze III Alpine oproti ibrutinibu signifikantně vyšší PFS (ve 2 letech 78,4 % vs. 65,9 %), a to navíc při nižším výskytu nežádoucích účinků vedoucích k přerušení terapie (12).

Nevýhodou všech tří zmíněných preparátů je řada farmakologických interakcí přes cytochrom P450 (CYP3A4), které vyžadují úpravu dávky při současném podávání s některými léčivy (např. fluorochinolony, makrolidy, triazolovými antimykotiky etc.) (6, 13).

Z ostatních BTKi stojí za zmínku především nekovalentní přípravek pirtobrutinib. Pirtobrutinib prokázal svou bezpečnost a efektivitu ve studii fáze I/II Bruin. Zásadním poznatkem bylo dosažení celkové léčebné odpovědi u 67 % pacientů s prokázanou rezistencí na kovalentní BTKi (14). V návaznosti na tyto výsledky probíhá aktuálně řada klinických studií fáze III srovnávajících pirtobrutinib s ibrutinibem, či s chemoimunoterapií, a to jak v primoléčbě (15), tak v terénu relabované choroby (16).

Přehled BTK inhibitorů viz Tab. 1.

Využití BTK inhibitorů v terapii chronické lymfocytární leukemie

Zahájení léčby a terapie první linie

Tématem zahájení terapie u prognosticky nepříznivých forem CLL v éře cílených molekul se zabývá randomizovaná, dvojitě zaslepená studie CLL12, která srovnává vliv časně léčby ibrutinibem s observací u asymptomatických

pacientů klinického stadia Rai I/Binet A. Z dosavadních výsledků nevyplývá žádná změna pro současná léčebná doporučení, a observace tak zůstává standardem péče pro pacienty s nízkým klinickým stadiem bez vyjádřených známek aktivní choroby (17).

Již celá řada studií fáze III prokázala superioritu BTKi nad chemoterapií v rámci první léčebné linie u CLL. BTKi přináší významný benefit zejména pro vysoce rizikové pacienty s delecí a/nebo mutací genu TP53 (6). U těchto nemocných se při použití chemoterapie zvyšuje riziko další klonální expanze, což BTKi alespoň do jisté míry eliminují (18). Kromě zmíněné studie Resonate-2, prokázala v první linii také studie Illuminate při mediánu sledování 45 měsíců významně delší PFS u pacientů léčených kombinací ibrutinib-obinutuzumab v porovnání s režimem chlorambucil-obinutuzumab (G-Clb, medián nedosažen vs. 22 měsíců) (19). Významně delší PFS prokázal ibrutinib i ve studii Alliance 041202, kde byl porovnáván režim bendamustin-rituximab (BR) s ibrutinibem v monoterapii (PFS 44 měsíců vs. nedosažen) či v kombinaci s rituximabem (20). Zajímavé je, že přidání rituximabu k ibrutinibu nepřineslo žádný benefit. Tento poznatek je přičítán především antagonistickému působení obou látek na NK buňky, kdy ibrutinib zabraňuje jejich degranulaci,

Tab. 1. Přehled klinicky významných BTK inhibitorů (6, 34)

Látka	Kov/Nekov	Dávka	SPC indikace v 1. linii CLL	SPC indikace u R/R CLL	Nežádoucí účinky a lékové interakce	Klinické studie probíhající v ČR
Ibrutinib	Kov	420 mg p.o. (3 tbl × 140 mg) 1x denně	Při aberaci TP53 v monoterapii či v kombinaci s obinutuzumabem, rituximabem či venetoklaxem	V monoterapii či v kombinaci s bendamustin-rituximabem (BR)	Zvýšená krvácivost, arteriální hypertenze, fibrilace síní, průjem, infekce, interakce s inh. Cy P450	
Akalabrutinib	Kov	100 mg p.o. (1 tbl) 2x denně	Při aberaci TP53 v monoterapii či v kombinaci s obinutuzumabem, rituximabem či venetoklaxem	V monoterapii	Infekce, bolest hlavy, zvýšená krvácivost, průjem, interakce s inh. Cy P450 a inh. protonové pumpy	Studie fáze Ib/II pro R/R CLL: akalabrutinib + inh. MDMA (KRT-232)
Zanubrutinib	Kov	320 mg (4 tbl × 80 mg) 1x denně, či rozdělené do dvou dávek	Ne	Ne	Infekce, zvýšená krvácivost, průjem, interakce s inh. Cy P450	Studie fáze III pro R/R B-NHL: zanubrutinib vs. zanubrutinib + tislelizumab
Pirtobrutinib	Nekov	200 mg (2 tbl × 100 mg) 1x denně – RP3D*	Ne	Ne	Únava, průjem, zvýšená krvácivost, interakce s inh. Cy P450	Studie fáze III pro 1. linii i R/R CLL: pirtobrutinib vs. ibrutinib, pirtobrutinib vs. BR/R-idelalisib, pirtobrutinib + R-Ven vs. R-Ven**

*RP3D – „recommended phase 3 dose“, tj. doporučená dávka pro studii fáze III

**R-Ven – rituximab-venetoklax

čímž zároveň blokuje protilátkou mediované usmrcení nádorových klonů. V současné době proto zůstává použití kombinace ibrutinibu a anti-CD20 protilátky, i přes schválenou indikaci, kontroverzní (21).

Naopak velmi slibné výsledky přináší kombinace BTKi s inhibitory BCL-2, venetoklaxem, která má v současnosti již schválenou indikaci pro první linii léčby CLL. V mezinárodní studii fáze II Captivate byla skupina pacientů léčená po fixní dobu kombinací ibrutinibu a venetoklaxu (3 cykly ibrutinibu následované 12 cykly kombinované terapie). Celkové léčebné odpovědi bylo dosaženo u 96 % pacientů, a to i ve skupině s aberací TP53. Kompletní remise byla navozena v 56 % za vysokého zastoupení nedetekovatelné reziduální choroby (60 % v kostní dřeni). Toxicita odpovídala kombinaci známých nežádoucích účinků obou preparátů bez nových neočekávaných událostí a v 92 % byla dokončena plánovaná léčba. V neposlední řadě byl také pozorován vliv na snížení rizika syndromu z nádorového rozpadu po 3 cyklech monoterapie ibrutinibem z 21 % u vysoce rizikových pacientů na 1 % (22). Výborných výsledků bylo dosaženo ve studii CLL13 srovnávající kombinaci ibrutinib-venetoklax-obinutuzumab vs. kombinace venetoklaxu a anti-CD20 protilátky (rituximab/obinutuzumab) vs. chemoimunoterapie. V rameni s ibrutinibem bylo dosaženo dokonce v 92,2 % nedetekovatelné měřitelné reziduální choroby (dále MRD) a PFS 90,5 % ve třech letech (23). Je důležité poznamenat, že jak studie Captivate, tak CLL13 hodnotila skupinu mladých fit pacientů. Bezpečnost a účinnost kombinace ibrutinib-venetoklax u starších nemocných s komorbiditami pak byla potvrzena v randomizované studii Glow ve srovnání s režimem G-Clb. I v této populaci se prokázala vyšší efektivita v rameni ibrutinib-venetoklax (PFS nedosažen vs. 21 měsíců při mediánu sledování 27,7 měsíců) za cenu přijatelné toxicity (24). Nezanedbatelnou výhodou tohoto režimu je časově omezená doba podávání, a tím pádem i snížení rizik plynoucích z kontinuální terapie. Kombinace venetoklaxu s dalšími BTK inhibitory se nyní testuje v rámci studií fáze II a III.

Terapie relabující a refrakterní CLL

Spolehlivé důkazy existují i pro využití BTKi u R/R CLL. Kromě závěrečné analýzy výsledků ze studie Resonate, byla superiorita ibrutini-

bového režimu, v tomto případě v kombinaci s BR, ve srovnání s placebem a BR, potvrzena i v rámci randomizované, dvojité zaslepené studie fáze III Helios (PFS 65,1 vs. 14,3 měsíců při mediánu sledování 63,7 měsíců) (25).

Dříve zmiňovaná kombinace BTKi s venetoklaxem přináší výborné výsledky i u pacientů s R/R CLL, jak ukázala studie fáze II Clarity. Primárním východiskem bylo procento nedetekovatelné MRD dosažené po 12 měsících terapie kombinací ibrutinib-venetoklax. Pacienti, kteří nedosáhli takto hluboké remise, pokračovali v udržovací terapii ibrutinibem. Při tomto přístupu bylo dosaženo vysokého procenta MRD negativit (53 % v periferní krvi, 36 % v kostní dřeni). Tento efekt byl zachován i ve skupině nemocných s nepříznivou prognostickou charakteristikou, zahrnující aberaci TP53, nebo nemutovaný IgHV status. Naprostá většina pacientů navíc dosáhla trvalé remise, kdy při mediánu sledování 21,1 měsíců došlo pouze u jednoho z 53 léčených pacientů k progresi (26). Kromě vysoké účinnosti ibrutinibu s venetoklaxem demonstruje studie Clarity také přístup, kdy se délka terapie řídí hloubkou dosažené remise na úrovni MRD, jehož využití se dá do budoucna v léčbě CLL očekávat (27).

BTK inhibitory v léčbě Richterovy transformace

Na rozdíl od prokázané vysoké efektivity u CLL, má monoterapie BTKi u pacientů s Richterovým syndromem jen omezenou účinnost. Nedostatečný efekt je pravděpodobně zapříčiněn agresivní proliferací nádorových buněk, většinou akumulací genetických mutací a komplexními změnami v jejich karyotypu. K překonání těchto bariér by mohla přispět kombinovaná terapie, uplatňující BTK inhibici společně s klasickou chemoimunoterapií, případně s jinou cílenou léčbou (28). Kombinace ibrutinibu s PD-1 inhibitory nivolumabem byla hodnocena ve studii fáze II u 24 předléčených pacientů s Richterovým syndromem. Léčebného efektu bylo dosaženo ve 42 % s mediánem trvání odpovědi 15 měsíců (29). Hodnocení nového BTKi DTRM-12 v kombinaci s mTOR inhibitorem everolimem a imunomodulační látkou pomalidomidem proběhlo v rámci studie fáze I, která prokázala přijatelný profil toxicity při dosažení odpovědi ve 45 % případů a tato trojkombinace

tak postoupila do druhé fáze klinického hodnocení (30). V roce 2019 dále odstartovala randomizovaná prospektivní studie Stellar, která srovnává účinnost standardního režimu R-CHOP vs. R-CHOP v kombinaci s akalabrutinibem u pacientů s nově diagnostikovaným Richterovým syndromem (31). Na otázku, zda budou kombinované režimy s BTK inhibitory zaujímat významné postavení i v terapii této prognosticky krajně nepříznivé skupiny nemocných, tak bude možné odpovědět až po finální analýze dat z několika klinických studií.

BTK inhibitory a jejich efekt na imunitní systém

Terapie BTKi ovlivňuje vrozenou i adaptivní složku imunitního systému několika mechanismy. Kupř. vazbou na interleukin-2 indukibilní T-buněčnou kinázu (dále ITK) snižuje ibrutinib cytotoxickou aktivitu přirozených zabíječů a posouvá maturační křivku T-lymfocytů směrem k prozánětlivému Th1 fenotypu při porušené diferenciaci Th2 buněk. Negativním působením na vyžívání zdravých B-lymfocytů také oslabuje odpověď na vakcinaci, kdy např. sérokonverze po podání standardní dávky vakcíny proti chřipce byla prokázána pouze v 7 % případů (32). Zvýšené riziko infekčních komplikací u pacientů na léčbě BTKi může být alespoň částečně vysvětleno sníženou degranulací gama delta T-lymfocytů, které hrají důležitou roli v časně odpovědi na patogen. Zároveň byla při terapii ibrutinibem a akalabrutinibem prokázána narušená fagocytární schopnost makrofágů po stimulaci fungálními antigeny, která tak objasňuje vyšší susceptibilitu k invazivním mykotickým infekcím (32). Na druhou stranu, velmi pozitivní efekt byl popsán u T-lymfocytů určených k výrobě anti-CD19 CAR-T produktů. Poté, co bylo prokázáno, že T-lymfocyty pacientů s CLL mají při léčbě BTK inhibitory lepší proliferaci i efektorové funkce a delší přežití v myších modelech, byl přístup, který kombinuje ibrutinib s následnou CAR-T terapií zhodnocen již u několika skupin pacientů v klinické praxi, např. ve studii fáze I Transcend CLL 004 s lisocabtagene maraleucelem. Výsledky jsou povzbuzivé a zdá se, že tato kombinace by se mohla stát relativně bezpečnou alternativou pro prognosticky vysoce nepříznivé pacienty s refrakterní CLL či pacienty s Richterovou transformací (33).

Závěr

Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy zaujímají v současné době ústřední postavení v léčbě chronické lymfocytární leukemie. Nejlepších výsledků dosahují při použití v primoterapii a zásadní přínos mají pro pacienty s aberací TP53. Velký potenciál v léčbě CLL má i kombinace BTKi s BCL-2 inhibitorem. Z nežádoucích účinků

u BTKi je nezbytné myslet na riziko krvácivých komplikací, fibrilace síní, a vzhledem k neza-
nedbatelnému vlivu BTKi na imunitní systém i na zvýšenou náchylnost k infekcím a sníženou odpověď na vakcinaci. Možnou terapeutickou strategií pro pacienty po selhání kovalentního BTKi bude do budoucna použití nekovalentních BTKi (např. pirtobrutinibu). Uplatnění v léčbě

Richterovy transformace by výhledově mohla nalézt především kombinace BTKi s chemoimuno-
terapií či jinou cílenou léčbou. V neposlední řadě se zdá, že by BTKi mohly zlepšit efektivitu CAR-T lymfocytů a tím i optimalizovat jejich využití na poli chronické lymfocytární leukemie.

Tato práce byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví ČR NU22-03-00370.

LITERATURA

- Singh SP, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Molecular cancer* [Internet]. 2018;17(1):57 [cited 2023 May 6]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0779-z>.
- Lewis KL, Cheah CY. Non-Covalent BTK Inhibitors-The New BTKids on the Block for B-Cell Malignancies. *Journal of personalized medicine* [Internet]. 2021;11(8):764 [cited 2023 May 6]. Available from: <https://doi.org/10.3390/jpm11080764>.
- Aronson JH, et al. Approach to a patient with „double refractory” chronic lymphocytic leukemia: „Double, double toil and trouble” (Shakespeare). *American journal of hematology* [Internet]. 2022;97(Suppl 2):19-25 [cited 2023 May 6]. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.26682>.
- Munir T, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *American journal of hematology* [Internet]. 2019;94(12):1353-1363 [cited 2023 May 7]. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.25638>.
- Barr PM, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood advances* [Internet]. 2022;6(11):3440-3450 [cited 2023 May 7]. Available from: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006434>.
- Smolej L, Špaček M, Pospíšilová Š, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL) 2021 [Internet]. Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukemii; 2021 [cited 2023 May 17]. Available from: https://cll.cz/sites/default/files/2021-01/Doporučení_ČSCLL_2021_final_28012021_web.pdf.
- O'Brien SM, et al. Monitoring and Managing BTK Inhibitor Treatment-Related Adverse Events in Clinical Practice. *Frontiers in oncology* [Internet]. 2021;11:720704 [cited 2023 May 9]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.720704>.
- Sharman JP, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10232):1278-1291 [cited 2023 May 10]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30262-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30262-2).
- Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. *HemaSphere* [Internet]. 2022;6(12):801 [cited 2023 May 10]. Available from: <https://doi.org/10.1097/H59.0000000000000801>.
- Byrd JC, et al. First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2021;39(15):7500 [cited 2023 May 11]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7500.
- BeiGene. BeiGene Receives European Commission Approval for BRUKINSA® (zanubrutinib) for the Treatment of Adults with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). In: BeiGene [Internet]. 2022 Nov 17. [cited 2023 May 11]. Available from: <https://hkexir.beigene.com/news/beigene-receives-european-commission-approval-for-brukinsa-zanubrutinib-for-the-treatment-of-adults-with-chronic/07a1e13b-cd7a-4271-8cfc-75aaf98b6561/>.
- Hillmen P, et al. ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/

- small lymphocytic lymphoma. *Future oncology* [Internet]. 2020;16(10):517-523 [cited 2023 May 11]. Available from: <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0844>.
- Wang K, et al. Comprehensive PBPK model to predict drug interaction potential of Zanubrutinib as a victim or perpetrator. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* [Internet]. 2021;10(5):441-454, 523 [cited 2023 May 22]. Available from: <https://doi.org/10.1002/psp.4.12605>.
- Mato AR, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10277):892-901 [cited 2023 May 12]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00224-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00224-5).
- Jurczak W, et al. PB1862: BRUIN CLL-313: A phase 3 open-label, randomized study of pirtobrutinib vs bendamustine+rituximab in untreated patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (trial in progress). *HemaSphere* [Internet]. 2022;6(Suppl):1742-1743 [cited 2023 May 12]. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.H59.0000850300.53785.f4>.
- Loxo Oncology Inc. A Trial of Pirtobrutinib (LOXO-305) Plus Venetoclax and Rituximab (PVR) Versus Venetoclax and Rituximab (VR) in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) (BRUIN CLL-322). In: Clinicaltrials.gov [Internet]. Updated 2023 March 6. [cited 2023 May 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04965493?term=PIRTOBRUTINIB&cond=CLL&cntry=CZ&draw=2&rank=2>.
- Langerbeins P, et al. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 2022;139(2):177-187 [cited 2023 May 13]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2021010845>.
- Malcikova J, et al. Low-burden TP53 mutations in CLL: clinical impact and clonal evolution within the context of different treatment options. *Blood* [Internet]. 2021;138(25):2670-2685 [cited 2023 May 13]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2020009530>.
- Moreno C, et al. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. *Haematologica* [Internet]. 2022;107(9):2108-2120 [cited 2023 May 13]. Available from: <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279012>.
- Woyach JA, et al. Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemoimmunotherapy. *Blood* [Internet]. 2021;138(Suppl 1):639 [cited 2023 May 14]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-153146>.
- Rogers A, Woyach JA. BTK inhibitors and anti-CD20 monoclonal antibodies for treatment-naïve elderly patients with CLL. *Therapeutic advances in hematology* [Internet]. 2020;11, 2040620720912990 [cited 2023 May 14]. Available from: <https://doi.org/10.1177/2040620720912990>.
- Tam CS, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood* [Internet]. 2022;139(22):3278-3289 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2021014488>.
- Eichhorst B, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of*

- medicine [Internet]. 2023;388(19): 1739-1754 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213093>.
- Kater AP, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evidence* [Internet]. 2022;1(7) [cited 2023 May 16]. Available from: [doi: 10.1056/EVIDoa2200006](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200006).
- Fraser G, et al. Final 5-year findings from the phase 3 HE-LIOS study of ibrutinib plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia & lymphoma* [Internet]. 2020;61(13):3188-3197 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1795159>.
- Hillmen P, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. *Journal of clinical oncology* [Internet]. 2019;37(30):2722-2729 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00894>.
- Tibbit M. MRD-Guided Treatment Represents the Future in CLL. In: *OncLive* [Internet]. 2021 Dec 6. [cited 2023 May 16]. Available from: <https://www.onclive.com/view/mrd-guided-treatment-represents-the-future-in-ctl>.
- Iannello A, Deaglio S, Vaisitti T. Novel Approaches for the Treatment of Patients with Richter's Syndrome. *Current treatment options in oncology* [Internet]. 2022;23(4):526-542 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00973-1>.
- Jain N, et al. A phase 2 study of nivolumab combined with ibrutinib in patients with diffuse large B-cell Richter transformation of CLL. *Blood advances* [Internet]. 2023;7(10):1958-1966 [cited 2023 May 22]. Available from: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008790>.
- Anthony RM, et al. A Phase Ia/Ib Study Exploring the Synthetic Lethality of the Orally Administered Novel BTK Inhibitor, Dtrmwxs-12 (DTRM-12), in Combination with Everolimus and Pomalidomide in Patients with Relapsed/Refractory CLL, DLBCL or Other B-Cell Lymphomas. *Blood* [Internet]. 2019;134(Supplement1):810. [cited 2023 May 22]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-126192>.
- Appleby N, et al. The STELLAR trial protocol: a prospective multicentre trial for Richter's syndrome consisting of a randomised trial investigation CHOP-R with or without acalabrutinib for newly diagnosed RS and a single-arm platform study for evaluation of novel agents in relapsed disease. *BMC cancer* [Internet]. 2019;19(1):471 [cited 2023 May 22]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5717-y>.
- Palma M, Mulder TA, Österborg A. BTK Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: Biological Activity and Immune Effects. *Frontiers in immunology* [Internet]. 2021;12:686768 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686768>.
- Gill S, et al. Anti-CD19 CAR T cells in combination with ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood advances* [Internet]. 2022;6(21):5774-5785 [cited 2023 May 17]. Available from: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007317>.
- Dlouhá L. Studie dle diagnóz. In: Kooperativní lymfomová skupina [Internet]. 2023 Feb 8. [cited 2023 May 17]. Available from: <https://www.lymphoma.cz/pro-pracovniky-ve-zdravotnictvi/10-studie/>.

Miniinvazivní léčba a aktivní sledování renálního karcinomu

Marie Pechová¹, Vladimír Šámal^{1,2}, Vít Paldus¹, Igor Richter³, Miroslav Šercl⁴

¹Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

²Urologická klinika, LF a FN Hradec Králové

³Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

⁴Radiologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Malé renální karcinomy (Small Renal Mass – SRM) jsou definovány jako incidentálně diagnostikované, ohraničené solidní nebo cystické tumory ledviny velikosti do 4 cm se známkami syčení na kontrastním CT vyšetření, odpovídající stadiu cT1aN0M0. Až u 60 % pacientů je nádor ledviny detekován incidentálně. Stoupá také zachyt SRM u starších a polymorbidních pacientů. Standardem léčby pro lokalizovaný nádor ledviny je chirurgická léčba.

U starších pacientů nebo při závažných komorbiditách je možné SRM pouze aktivně sledovat (Active Surveillance – AS). Je známo, že chirurgická léčba u populace nad 75 let nevede k prodloužení doby celkového přežití. Metodu aktivního sledování lze nabídnout informovaným pacientům nad 75 let věku. AS nabízí možnost minimálně iniciačního monitoringu SRM, v případě progresu velikosti nádoru je možný přechod na aktivní léčbu. Riziko progresu SRM do metastatického onemocnění v kohortách pacientů nad 75 let věku je malé (1–2 %).

Miniinvazivní metody termální ablace (TA) nádorů nabízí možnost řešení SRM s minimalizací rizika komplikací chirurgického výkonu a pouze minimálním zhoršení renálních funkcí. Metoda radiofrekvenční ablace (RFA) je efektivní pro řešení SRM do 3 cm velikosti. Výsledky dlouhodobého sledování po RFA udávají pětileté celkové přežití 73–79 %. Kryoablace je efektivní k ošetření SRM. Úspěšnost metod TA klesá s velikostí nádoru. Pro metody TA chybí dlouhodobé výsledky, není tak možné učinit závěry ohledně klinické účinnosti TA ve srovnání s radikální nefrektomií, případně resekci ledviny. Vzhledem k těmto nejistotám lze metody TA doporučit pouze fragilním a/nebo komorbidním pacientům s malými nádory ledvin.

Klíčová slova: karcinom ledviny, aktivní sledování, miniinvazivní léčba, radiofrekvenční ablace, mikrovlnná ablace, kryoablace.

Minimal invasive treatment and active surveillance of renal cell carcinoma

Small Renal Masses (SRM) are defined as incidentally diagnosed, circumscribed solid or cystic tumors of the kidney < 4 cm with signs of saturation on a contrast-enhanced CT scan, corresponding to stage cT1aN0M0. In up to 60% of patients, the kidney tumor is detected incidentally. The incidence of SRM in elderly and polymorbid patients is also increasing. The standard of care for a localized kidney tumor is surgical treatment. In elderly patients or patients with serious comorbidities, SRM can only be actively monitored (Active Surveillance – AS). It is known that surgical treatment in the population over 75 years of age does not lead to a prolongation of overall survival. The AS method can be offered to informed patients over 75 years of age. AS offers the possibility of at least initial monitoring of SRM, in the case of tumor size progression it is possible to switch to active treatment. The risk of progression of SRM to metastatic disease in cohorts of patients over 75 years of age is small (1–2%).

Minimally invasive methods of thermal ablation (TA) of tumors offer the possibility of solving SRM with minimization of the risk of surgical complications and only minimal deterioration of renal functions. The radiofrequency ablation (RFA) method is effective for treating SRMs up to 3 cm in size. Long-term follow-up results after RFA indicate a 5-year overall survival (OS) of 73–79%. Cryoablation is effective for treating SRM up to 4 cm in size. The success of TA methods decreases with tumor size.

Long-term results are lacking for TA methods, so it is not possible to draw conclusions regarding the clinical effectiveness of TA



MUDr. Marie Pechová
Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.
marie.pechova@nemlib.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(3):197-200

Článek přijat redakcí: 22. 12. 2022

Článek přijat k publikaci: 21. 3. 2023

compared to radical nephrectomy or kidney resection. Due to these uncertainties, TA methods can only be recommended for frail and/or comorbid patients with small kidney tumors.

Key word: renal cell carcinoma, active surveillance, minimal invasive therapy, radiofrequency ablation, microwave ablation, cryoablation.

Úvod

Renální karcinom (Renal Cell Carcinoma – RCC) tvoří přibližně 3 % všech nádorových onemocnění. ČR má dlouhodobě nejvyšší incidenci na světě. U 60 % pacientů se jedná o incidentální nález, u pacientů s RCC stadia cT1a je to až 87 % (1).

Malé renální karcinomy (Small Renal Mass – SRM) jsou definovány jako incidentálně diagnostikované, ohraničené solidní nebo cystické tumory ledviny velikosti do 4 cm se známkami syčení na kontrastním CT vyšetření, odpovídající stadiu cT1aN0M0 (2).

Základem léčby lokalizovaného RCC je chirurgická léčba. Po dlouhá léta byla standardním výkonem radikální nefrektomie (RN) s odstraněním ledviny a tukového pouzdra. V poslední dekádě se významně rozrostl počet resekčních výkonů (parciální nefrektomie – PN). I přes nespornou nižší invazivitu laparoskopických nebo roboticky asistovaných výkonů mají ale stále chirurgické přístupy nezanedbatelné komplikace.

V současné době narůstá počet starších nemocných s četnými komorbiditami, kratší předpokládanou délkou života, nemocných s chronickou renální insuficiencí, s anatomicky nebo funkčně solitární ledvinou. U všech těchto pacientů může být miniinvasivní přístup v řešení nádoru velkým přínosem.

U starších pacientů nebo při závažných komorbiditách je možné SRM pouze aktivně sledovat (Active Surveillance – AS) nebo využít možnosti miniinvasivní terapie metodami termální ablace (TA).

Mezi nejčastěji používané metody TA patří radiofrekvenční ablace (RFA) a kryoablace (KA). Miniinvasivní léčba přináší pacientovi oproti klasické chirurgické léčbě řadu výhod, např. relativně menší výskyt komplikací, zanedbatelné zhoršení renálních funkcí, kratší dobu hospitalizace, menší morbiditu a rychlejší pooperační rekonvalescenci.

Cílem práce je podat přehled o možnostech aktivního sledování a miniinvasivní léčby SRM.

Aktivní sledování

Populační studie porovnávaly onkologické výsledky chirurgického výkonu (RN nebo PN) a nechirurgického řešení u nádorů ≤ 4 cm. Analýzy prokázaly signifikantně nižší mortalitu specifickou pro RCC u pacientů léčených chirurgicky (3, 4). Pacienti zařazení do kontrolního ramene však byli starší, s vyšším počtem komorbidit a méně vhodní pro operaci. Úmrtnost z jiných příčin ve skupině bez chirurgického výkonu významně převyšovala úmrtnost ve skupině léčené chirurgicky. Analýzy skupiny starších pacientů (> 75 let) neprokázaly stejný benefit chirurgické léčby v úmrtnosti specifické pro RCC (4, 5).

Pacienti starší, se závažnými komorbiditami, s incidentálně diagnostikovanými RCC mají nízkou specifickou mortalitu na RCC a signifikantně vyšší mortalitu z jiných příčin (6). Aktivní sledování je u SRM definováno jako sledování velikosti nádoru sériovým zobrazením břicha (ultrazvukem, CT nebo magnetickou rezonancí) s opožděnou intervencí vyhrazenou pro nádory vykazující klinickou progresi během sledování (7).

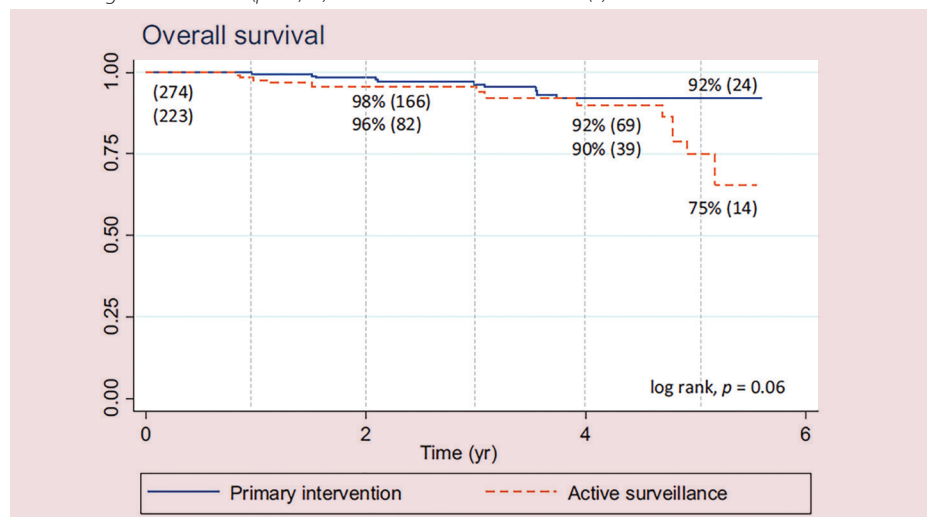
Nerandomizovaná studie Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses porovnávala AS s primární intervencí. Ze 497 zařazených pacientů si 274 (55 %)

zvolilo primární intervenci a 223 (45 %) AS, z nichž 21 (9 %) přešlo na odloženou intervenci. Pacienti s AS byli starší, měli horší ECOG, celkové komorbidity a kardiovaskulární komorbidity, měli menší nádory a častěji měli mnohočetné a bilaterální léze. Celkové přežití (OS) po primární intervenci a AS bylo 98 % a 96 % po 2 letech a 92 % a 75 % po 5 letech (log rank, $p = 0,06$) (Obr. 1). Po pětiletém sledování bylo přežití specifické pro karcinom (Cancer Specific Survival – CSS) 99 % pro primární intervenci, resp. 100 % pro AS ($p = 0,3$). V regresní analýze nebylo AS prediktorem délky OS nebo CSS (8).

Komparativní studie, která hodnotila soubor pacientů ve věku > 75 let, prokázala snížení OS u skupiny léčené AS a RN ve srovnání s PN pro cT1 RCC. Při multivariátní analýze ale nebyla délka OS spojena s věkem a komorbiditami. Chirurgická léčba u populace nad 75 let nevedla k prodloužení OS (9).

Patel et al. v retrospektivní analýze porovnávali RN vs. PN vs. AS pro nádory cT1a u souboru 202 pacientů při sledování 34 měsíců nepozorovali žádné statisticky významné rozdíly v OS a CSS (10). Během AS byla průměrná míra růstu tumoru 0,21 cm/rok. Nulový růst vykazovalo 53 % SRM řešených AS. Rozdíl v OS a CSS pro AS, RN a PN nebyl statisticky

Obr. 1. Kaplan-Meier křivka celkového přežití u pacientů se SMR. V OS nebyl po dvou, čtyřech ani pěti letech sledování signifikantní rozdíl ($p = 0,06$). Převzato z Pierorazio PM et al. (8)



signifikantní (AS–CSS 98,6 %, AS–OS 83 %; RN–CSS 92,6 %, RN–OS 80,4 % PN–CSS 96,6 %, PN–OS 90,0 %).

Histologická verifikace SRM je vodítkem k identifikaci tumorů s nižším rizikem progresu na základě histotypu a gradingu, které lze sledovat. Znalost histologie může také pomoci přizpůsobit časový harmonogram sledování. V největší kohortě biopsií SRM, řešených pomocí AS, byl pozorován významný rozdíl v růstu tumoru mezi různými histologickými subtypy RCC. Nádory z jasných buněk rostly rychleji než renální papilární karcinom typu 1 (v průměru 0,25 a 0,02 cm/rok) (11).

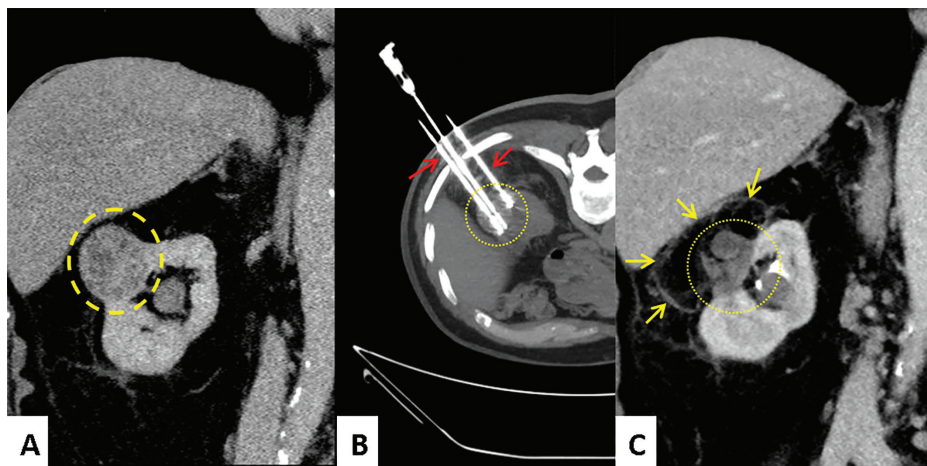
Obecně jsou krátkodobé i střednědobé onkologické výsledky u pacientů vyššího věku s komorbiditami dobré. AS nabízí možnost minimálně iniciálního monitoringu SRM, v případě progresu velikosti nádoru je možný přechod na aktivní léčbu.

Koncept AS se liší od konceptu pozorného vyčkávání (Watchful Waiting – WW), který je vyhrazen pro pacienty, jejichž komorbidity kontraindikují jakoukoli následnou aktivní léčbu a nevyžadují následné použití zobrazovacích metod, pokud to není klinicky indikováno.

Radiofrekvenční ablace

K vyvolání termického efektu na tkáň se používá radiofrekvenční elektroda zavedená pod obrazovou kontrolou do centra SRM. Při průchodu vysokofrekvenčního střídavého elektrického proudu (400–460 kHz) tkání vzniká vlivem indukované oscilace iontů v okolí elektrody teplota 60–90 °C, výsledkem je ireverzibilní denaturace bílkovin. Termický efekt je závislý na maximální dosažené teplotě a délce ablace, vede také k obliteraci cév v nádoru a jeho okolí. Pro zajištění dostatečného efektu je nutné provést ablací celého nádoru s 5–6 mm bezpečnostním okrajem. Většina přístrojů používá k ověření úspěšnosti ablace měření impedance cílové tkáně (impedance je ekvivalent elektrické rezistence tkáně pro střídavý proud, její vzestup během ablace je známkou dehydratace cílové tkáně). Pooperační CT provedené tři měsíce po výkonu s průkazem ztráty sycení nádoru po podání kontrastní látky a průkazem jizvy v okolní tkáni hodnotíme jako známku úspěšnosti RFA (Obr. 2). Pokud je po první léčbě RFA prokázané reziduum SRM, lze výkon s odstupem opakovat.

Obr. 2. Radiofrekvenční ablace: **2A** – tumor středního segmentu pravé ledviny velikosti 35 mm (koronární rovina). **2B** – periprocedurální skeny (transverzální rovina), zavedené 3 bipolární RFA jehly do tkáně tumoru (červené šipky), výkon proveden v celkové anestezii v poloze na břiše, aplikovaná energie 75 kJ. **2C** – kontrolní vyšetření za 9 měsíců po RFA, patrná ztráta sycení je známkou nepřítomnosti viabilní nádorové tkáně, přítomný „halo sign“ – vazivový prstenec (žluté šipky) na okraji ablačního pole v tukovém pouzdru ledviny. Obrazová dokumentace z archivu autorského kolektivu



Počáteční úspěšnost na časném (tj. jeden měsíc) zobrazení po jednom sezení RFA je 94 % u nádorů cT1a a 81 % u nádorů cT1b (12). To je obecně řešeno opakováním RFA, přibližující se k celkové úspěšnosti > 95 % s jedním nebo více sezeními (13).

Výsledky dlouhodobého sledování po RFA udávají pětileté OS 73–79 % (12, 13). Onkologické výsledky u nádorů cT1a byly příznivé. V nedávné studii byla míra deseti-letého přežití bez onemocnění (Disease Free Survival – DFS) 82 %, ale u nádorů > 3 cm došlo k významnému poklesu na 68 % (13). Také v souborech pacientů s tumory T1b (4,1–7,0 cm) byla pětiletá míra přežití (DFS) 74,5 % až 81 % (12, 14).

Obecně se většina recidiv onemocnění vyskytuje lokálně a recidivy po pěti letech jsou vzácné (14). Komplikace se po RFA vyskytují až u 29 % pacientů, nejčastěji jde o hematurii, postablační syndrom (myalgie, horečka, nauzea), perirenální hematom nebo poranění interkostálního nervově cévního svazku. Metoda RFA je výhodná z důvodu maximální ochrany okolního parenchymu, kdy šetří ledvinu a tím nezhoršuje její funkci. Současná doporučení Evropské urologické asociace (EAU) doporučují k ošetření metodou RFA nádory do velikosti 3 cm.

Mikrovlnná ablace

Největší klinické zkušenosti jsou s mikrovlnnou ablací (MWA), která v porovnání

s RFA dosáhne vyšších teplot v kratším čase, dochází u ní také k nižšímu perivaskulárnímu pohlcování tepelné energie. Mikrovlnná ablace tak nabízí možnost ablace nádorů větší velikosti při kratším trvání výkonu. Ve studii s mediánem sledování 40 měsíců byla pětiletá míra lokální progresu onemocnění po mikrovlnné termoterapii 3,2 %, vzdálené metastázy se vyvinuly u 4,3 % pacientů (15). Guo et al. u souboru 109 pacientů se SRM stadia cT1a dosáhli technického úspěchu u 100 % nádorů. Kompletní remise dosáhli u 101 (95,3 %) pacientů. Přežití bez lokální progresu bylo 100,0 %, 92,8 % a 90,6 % po 1, 2 a 3 letech. Celkové přežití bylo 99,0 %, 97,7 % a 94,6 % po 1, 2 a 3 letech (16). Aarts et al. v souboru 100 pacientů ošetřili MWA 109 nádorů ledvin, 85 stadia cT1a a 23 ve stadiu cT1b. Medián velikosti tumoru byl 3,2 cm. Primární efektivita hodnocená jako ztráta sycení nádoru při kontrolním kontrastním CT za 4 týdny po výkonu byla 89 % pro cT1a nádory a 52 % pro pT1b nádory. Po ošetření druhou aplikací MWA byla efektivita 99 % pro cT1a a 95 % pro pT1b nádory. Komplikace výkonu 3–5 stupně Clavien-Dindo klasifikace se vyskytly u 4 % pacientů (17). Výsledky dlouhodobého sledování nejsou zatím dostupné.

Kryoablace

Kryoablace (KA) využívá k destrukci SRM nejčastěji sondu s tekutým dusíkem. Teplota

v centru tumoru -40 až -60°C vyvolává hypotermickou nekrózu, která je způsobena destrukcí buněčných organel a buněčné stěny krystaly ledu (Obr. 3). Kryoablace vykazuje menší stupeň poškození urotelu, je proto vhodná k ošetření SRM lokalizovaných v blízkosti kalichopánvičkového systému. V porovnání s RFA je výkon také méně bolestivý a výsledný efekt lze lépe hodnotit na zobrazovacích metodách. Pětileté OS u nádoru cT1a přesahuje 90 %. Nejčastější komplikací je krvácení nebo hematurie. Incidence komplikací roste úměrně s velikostí nádoru (18).

Onkologické výsledky po KA byly u nádorů cT1a obecně příznivé. V nedávno publikované sérii 308 pacientů s nádory cT1a a cT1b podstupujících KA byla lokální recidiva pozorována u 7,7 % nádorů cT1a vs. 34,5 % nádorů cT1b (19). V souboru 134 pacientů s cT1 RCC (střední velikost tumoru 2,8 cm) po perkutánní kryoablaci bylo desetileté DFS 94 % (20). V další velké sérii 220 pacientů s nádory cT1 ošetřenými KA bylo pětileté přežití bez lokální recidivy 93,9 %, zatímco přežití bez metastáz se blížilo 94,4 % (21). Lokální kontrola onemocnění po třech letech se udává pouze u 60,3 % (22), míra PFS po dvanácti měsících 66,7 % (23). Recentní studie udávají po KA pětiletou nádorově specifickou úmrtnost (CSM – Cancer Specific Mortality) 7,6–9 % (24, 25).

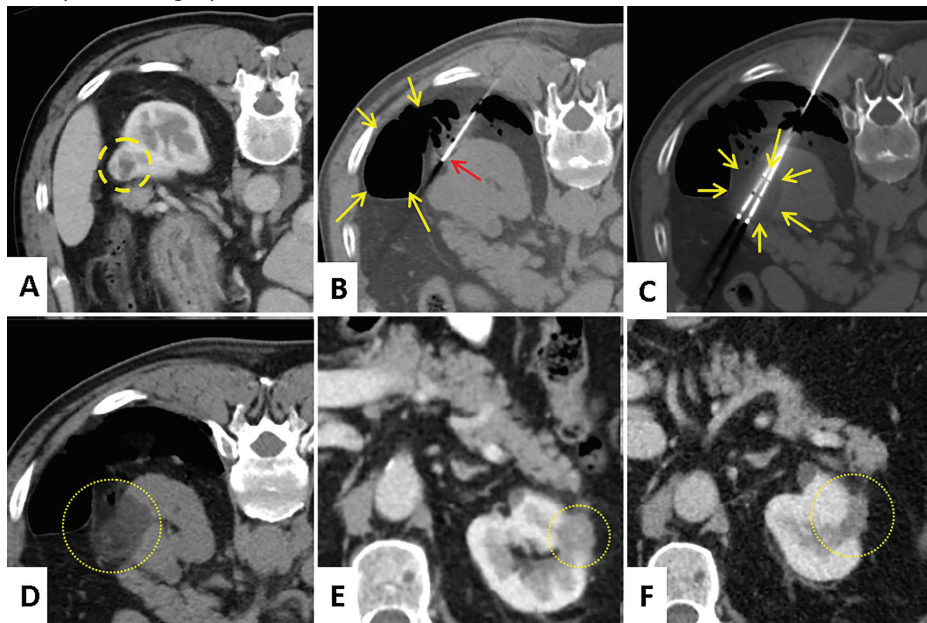
Úspěšnost KA je také závislá na velikosti nádoru, při multivariátní regresi se riziko progresu onemocnění zvýšilo o 32 % s každým zvýšením velikosti nádoru o 1 cm (HR: 1,32, $p < 0,001$). U nádorů cT1b významně klesá míra lokální kontroly nádoru (19). Výsledky multivariátní analýzy prokázaly, že kryoablace nádorů cT1b je spojena s 2,5 násobným zvýšením rizika úmrtí na RCC ve srovnání s PN (24).

Porovnání metod termální ablace s parciální resekcí ledviny

Pro jasné porovnání metod termální ablace a PN chybí dostatek kvalitních dat z randomizovaných studií s dostatečně dlouhou dobou sledování. V několika jednoramenných nekomparativních studiích bylo prokázáno, že metody TA jsou spojeny s dobrým dlouhodobým přežitím (26, 27). Není tak zcela jasné, zda je tento přínos způsoben příznivým přirozeným vývojem takových

Obr. 3. Kryoablace: **3A** – tumor středního segmentu levé ledviny (transverzální řezu, vlastní výkon se provádí v poloze na břiše). **3B** – periprocedurální sken, zavedení Chiba jehly do perirenálního prostoru a vytvoření vzduchové disekce (žluté šipky) před vlastní kryoablací jako ochrana tračníku a kaudy pankreatu před poškozením. **3C** – zavedené dvě kryoablační jehly do tumoru, patrný rozsah zmražené tkáně, tzv. „ice ball“. **3D** – kontrolní skeny na konci výkonu, viditelný rozsah ablace, tzv. „kryo ghost lesion“. **3E** – kontrolní vyšetření po roce. Ztráta sytění léze je známkou nepřítomnosti viabilní nádorové tkáně. **3F** – kontrolní vyšetření za čtyři roky pro provedené KA. Retrakce fibrózní jizvy po tumoru bez známek rezidua či recidivy nádoru.

Obrazová dokumentace zapůjčena se souhlasem prim. MUDr. Jana Křístka, Ph. D., Oddělení radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno



nádorů nebo terapeutickou účinností TA ve srovnání s PN. Data z několika srovnávacích studií naznačují, že TA může být spojena s horšími onkologickými výsledky (OS, CSS, DFS), pokud jde o lokální recidivu a metastatickou progresi a mortalitu specifickou pro karcinom (24, 25, 28). Panel expertů EAU pro Doporučení pro léčbu renálního karcinomu provedl systematickou analýzu srovnávacích studií zahrnujících více než 50 pacientů TA s PN pro renální nádory T1N0M0. Do analýzy bylo zahrnuto 26 nerandomizovaných srovnávacích studií publikovaných v letech 2000 až 2019 s celkovým počtem 16 780 pacientů (29). Panel dospěl k závěru, že současné údaje jsou nedostatečné k tomu, aby bylo možné učinit závěry ohledně klinické účinnosti TA ve srovnání s PN. Vzhledem k těmto nejistotám lze metody TA doporučit pouze fragilním a/nebo komorbidním pacientům s malými nádory ledvin.

Mezi metody zatím spíše experimentální patří také ultrazvuk o vysoké intenzitě (HIFU – High Intensity Focused Ultrasound), ale zkušenosti s touto metodou jsou velice limitované. Také v ČR jsou metody TA běžně

dostupné, dominantně používanou metodou je MWA. V roce 2021 bylo provedeno 69 výkonů MWA a 43 výkonů metodou RFA. Kryoablace je dostupná zatím pouze na jednom pracovišti.

Závěr

Většina populačních studií prokazuje významně nižší úmrtnost na SRM u pacientů léčených chirurgicky ve srovnání s nechirurgickou léčbou. V kohortách s použitím metody AS je růst malých renálních tumorů ve většině případů nízký a progresu do metastatického onemocnění je vzácná (1–2 %). Metodu AS lze nabídnout informovaným pacientům nad 75 let věku.

Studie s nižší mírou evidence naznačují vysokou míru recidivy onemocnění po RFA nádorů > 3 cm a po kryoablací nádorů > 4 cm. Také naznačují vyšší míru lokální recidivy u terapií TA ve srovnání s parciální nefrektomií. Před aplikací metody TA je doporučeno provést biopsii tumoru. Není doporučeno provádět RFA u nádorů > 3 cm a KA u nádorů > 4 cm. V ČR je na řadě pracovišť běžně dostupná metoda radiofrekvenční ablace a také MWA.

Literatura u autorky
a na www.onkologiecs.cz

Léčba trifluridin/tipiracilem ve III. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu u pacientky s projevy toxicity při předchozí systémové léčbě

Eva Čmuchařová

Krajská zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

Následující kazuistika potvrzuje účinnost a dobrou snášenlivost trifluridin/tipiracilu u předléčené pacientky s mCRC, která špatně tolerovala předchozí systémovou léčbu.

Klíčová slova: trifluridin/tipiracil, metastazující kolorektální karcinom, chemoterapie.

Treatment with trifluridine/tipiracil in the third line of treatment for metastatic colorectal carcinoma in a patient with symptoms of toxicity during previous systemic treatment

The following case report confirms the efficacy and good tolerability of trifluridine/tipiracil in a pretreated patient with mCRC who poorly tolerated previous systemic treatment.

Key words: trifluridine/tipiracil, metastatic colorectal carcinoma, chemotherapy.

Úvod

I když incidence kolorektálního karcinomu v poslední době mírně klesá, je stále jednou z nejčastějších malignit (1). Medián celkového přežití u pacientů s neresekovatelným metastatickým onemocněním je 30–40 měsíců při postižení levého kolon a 11–18 měsíců u pravého kolon (2, 3). I přes pokroky v léčbě, jako jsou možnosti kombinace chemoterapie, imunoterapie, cílené léčby, chirurgie, radioterapie, radiointervenčních metod, je IV. klinické stadium víceméně inkurabilní onemocnění. Pro kvalifikované rozhodnutí o typu cílené léčby pokročilého metastatického kolorektálního karcinomu je nutné stanovení molekulárně-genetické charakteristiky nádoru – stav mikrosatelitové instability (MSI), resp. MMR (mismatch repair), mutační stav onkogenů RAS (KRAS, NRAS) a BRAF a event.

HER-2 status. Tato informace umožní plánovat dopředu léčbu ve více liniích (4). V léčbě metastatického kolorektálního karcinomu je možno použít několik chemoterapeutických schémat. Základem zůstává chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů buď v monoterapii, nebo v kombinaci s oxaliplatinou, irinotekanem, či triplet. Kombinované režimy prokázaly lepší účinnost za cenu zvýšené toxicity. K léčbě karcinomu s MSI-high, resp. dMMR je v první linii hrazen pembrolizumab. Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem je indikován u těchto pacientů předléčených kombinovanou chemoterapií na bázi fluoropyrimidinů. Pacienti s mutací v genu V600E genu BRAF, kteří již dříve podstoupili systémovou terapii zahrnující oxaliplatinu, mohou být léčeni enkorafenibem v kombinaci s cetuximabem. U pacientů, kteří byli dříve léčeni standardními režimy

chemoterapie, anti-VEGF a anti-EGFR léčbou, ev. u pacientů, kteří nejsou vhodní pro tyto dostupné terapie, nebo nesplňují podmínky k léčbě imunoterapií, lze použít regorafenib (Stivarga) nebo trifluridin/tipiracil (Lonsurf) v monoterapii. U části pacientů tak zůstává Lonsurf (Stivarga) jedinou možnou léčbou po fluoropyrimidinech, oxaliplatině a irinoteranu. Přípravek Lonsurf obsahuje antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu, trifluridin a inhibitor thymidin-fosforylázy (TPáza), tipiracil-hydrochlorid. Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Lonsurf byla hodnocena v mezinárodní, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii III. fáze (RECOURSE) u pacientů s dříve léčeným metastazujícím kolorektálním karcinomem. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS) a sekundár-

ními cílovými parametry účinnosti byly přežití bez progresu (PFS), celkový výskyt odpovědí (ORR) a četnost kontroly onemocnění (DCR). Lonsurf snižuje riziko úmrtí o 31 % oproti placebo a riziko progresu onemocnění o 52 % ve srovnání s placebem. Přínos byl pozorován u všech podskupin pacientů bez ohledu na mutaci KRAS, refrakternost k 5-fluorouracilu v předchozích liniích (5), trifluridin/tipiracil tak představuje další možnost léčby pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem ve 3. a vyšší linii. Následující kazuistika potvrzuje účinnost a dobrou snášenlivost kombinace trifluridin/tipiracil u předléčené pacientky s mCRC, s intolerancí na předchozí použitou systémovou léčbu.

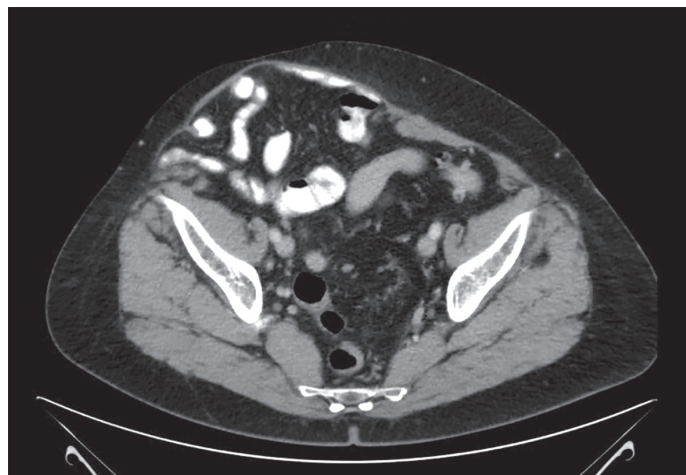
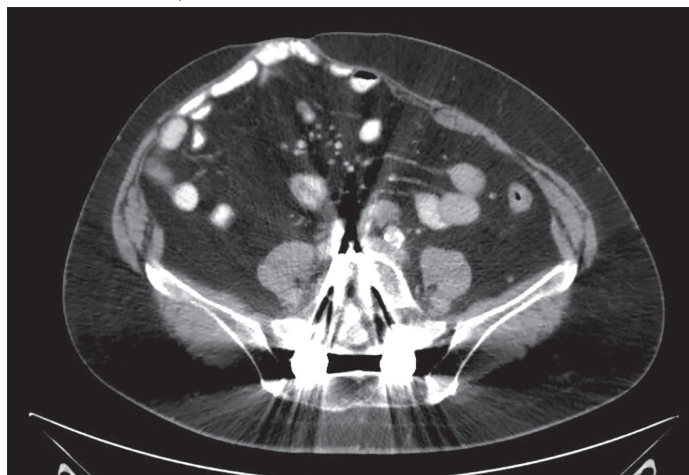
Popis případu

Pacientce, ročník 1950, byla v polovině června 2014 provedena na chirurgické klinice Masarykovy Nemocnice v Ústí nad Labem pravostranná hemikolektomie pro peritonitidu při perforujícím tumoru ascendentu.

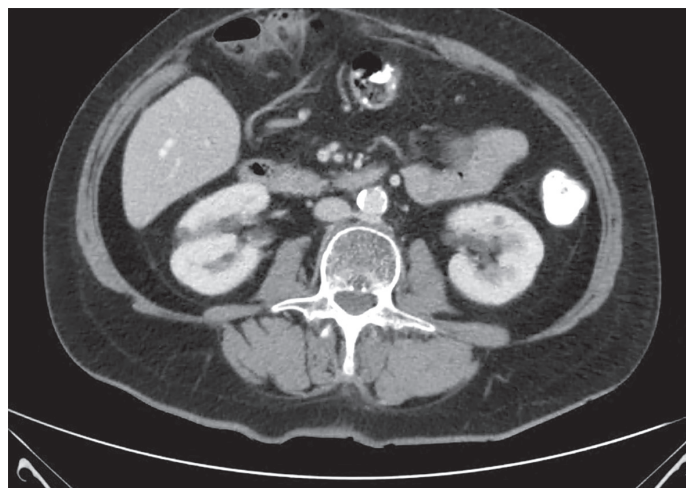
Pacientka bez významnějších komorbidit, kuřáčka, rodinná anamnéza stran onkologického onemocnění negativní. Jednalo se o invazivní středně až nízké diferencovaný adenokarcinom tlustého střeva velikosti 5 × 4 × 0,8 cm prorůstající do subserózního vaziva, nedosahující k seróznímu povrchu preparátu, tumor nepřesahoval resekční okraje a metastazoval do 1 ze 35 vyšetřených spádových lymfatických uzlin 8/140/3 G2-3. Pooperační průběh byl komplikován nehojícím se defektem v jizvě po laparotomii, pacientka byla ošetřována v ambulanci chronických ran. I přes nezhojený defekt byla pro přítomnost rizikových faktorů indikována adjuvantní chemoterapie. V rámci adjuvantní léčby absolvovala na našem pracovišti od srpna 2014 do ledna 2015 chemoterapii režimem FOLFOX. Podáno celkem 11 cyklů. V průběhu této léčby bylo nutné z důvodu hematologické toxicity a projevů

neuropatie grade 2–3, redukovat dávku cytostatik, podávat růstové faktory a nakonec byla léčba pro reakci na oxaliplatinu ukončena. Následovala dispenzární péče cestou všeobecné ambulance a dále ošetřována v ambulanci chronických ran pro nezhojený defekt v jizvě po laparotomii do roku 2017. Na kontrolním CT vyšetření v srpnu 2017 prokázána generalizace do lymfatických uzlin a mezenterální metastázy v pánvi. Volba léčby 1. linie závisí na biologických charakteristikách tumoru, klinickém stavu, komorbiditách a preferencích pacienta. Bylo doplněno molekulárně genetické vyšetření – se záchytem BRAF mutace, RAS wild type. MMR/MSI status a HER/neu v této době vyšetřeny nebyly. V září 2017 zahájena I. linie paliativní chemoterapie režimem FOLFIRI (kombinace enkorafenib s cetuximabem u BRAF mutace ještě nebyla hrazena, bevacizumab byl pro nezhojený defekt v jizvě kontraindikován, panitumumab ponechán

Obr. 1 a 2. CT listopad 2021



Obr. 3 a 4. CT z října 2022



Léčba předléčených pacientů s mCRC

Více času na zážitky

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil



Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

LONSURF® (trifluridin/tipiracil) je indikován pro léčbu dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC), kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek.

LONSURF® je vyvíjen společností Servier a Taiho, a na základě licence obchodován v příslušných teritoriích.



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

SERVIER
moved by you

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf® – SLOŽENÍ: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE:** V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální funkce, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m² dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušování dávkování, opětovné zahájení léčby a snížení dávky viz Souhrn údajů o přípravku.** **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Útlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita:** antiemetika, léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin:** Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). **Porucha funkce jater:** přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie:** doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky:** laktosa. **INTERAKCE:** Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA* TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté: Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dyspezie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinémie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. Méně časté: Septický šok, střevní infekce, plícní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická seps^{***}, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatémie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalémie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxita, dysestezie, hyperstezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, závratě, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zrudnutí, plícní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, kašel, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukalní polyp, krvácení dásní, glauzma, periodontální nemoc, onemocnění zubu, rýhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, biliární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, xeróza, diskomfort^{***}, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužený APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. **Post-marketingové zkušenosti:** hlášené případy intersticiálního plícního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Nvyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 12/2020. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci kolorektálního karcinomu, není hrazen v indikaci karcinomu žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-z-zdrav-pojisteni>. Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze získat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf

event. do II. linie jako monoterapie). Týden po podání 1. série byla cestou emergency přijata na chirurgické oddělení pro bolesti břicha, nevolnost, průjmy. Nasazena antibiotika, upraven minerálový rozvrat. Laboratorně postupný pokles zánětlivých parametrů, postupná realimentace pacientky. Pro výraznou GIT intoleranci irinotecanu pokračovala režimem FU-FA de Gramont. Do března 2018 podáno celkem 12 cyklů. Na kontrolním CT vyšetření v březnu 2018 dosaženo stabilizace nálezu, léčbu však bylo nutné pro zhoršující se status performance, prohlubující GIT toxicitu (průjmy, minerálový rozvrat) a hematologickou toxicitu G2-3 ukončit. Zavedena podpůrná péče v nutriční ambulanci. Dále byla sledována všeobecnou ambulancí, zůstávají neuropatie po předchozí léčbě. CT vyšetření v průběhu let 2019 a 2020 byla se stabilním nálezem bez známek progresu maligního procesu. V listopadu 2020 zjištěna progresie v lymfatických uzlinách při bifurkaci a ilickém svazku vpravo. V témže měsíci zahájena paliativní léčba II. linie – anti-EGFR. U pacientky preferována léčba panitumumabem před cetuximabem pro nižší riziko infuzních reakcí. Protože byly předchozí léčebné linie s fluoropyrimidiny provázeny GIT toxicitou, nebyla zvažována kombinovaná léčba, pouze monoterapie. I tato linie paliativní léčby byla provázena výraznou toxicitou, a to kožní a slizniční G2-3. Bylo nutné léčbu opakovaně přerušovat, prodlužovat interval, redukovat dávku, podávat antibiotika a kor-

tikoidy. Na CT v lednu 2021 dosaženo parciální regrese dvou metastatických LU v malé pánvi. Nově ale bylo patrné drobné denzní ložisko ve středním segmentu pravé ledviny. Vysloveno podezření na metastázu, dif. dg. duplicitní tumor ledviny. Následné vyšetření ledvin magnetickou rezonancí podezření vyvrátilo. Jednalo se o cystu. Pokračovala v terapii panitumumabem do listopadu 2021 kdy došlo k progresi v lymfatických uzlinách před bifurkací aorty a při ilickém svazku vpravo, proti vstupnímu CT byla velikost téměř dvojnásobná. Léčba panitumumabem ukončena, celkem bylo podáno 19 cyklů. Při narůstajících projevech toxicity léčby docházelo k postupnému zhoršování celkového stavu a kvality života pacientky. Další postup bylo nutné, s ohledem na přání pacientky, pečlivě zvážit. Navržena III. linie paliativní léčby versus BSC. Pacientka preferovala systémovou léčbu. Pro zhoršenou hybnost v důsledku projevů neuropatie si nepřála dojíždět na vzdálenější pracoviště, nemohla tak být zařazena do klinické studie. V této linii paliativní léčby byly hrazeny trifluridine/tipiracil a regorafenib. Dle zkušeností z našeho pracoviště je trifluridine/tipiracil lépe tolerován. Třetí linii paliativní léčby Lonsurfem tedy pacientka zahájila v listopadu 2021. Pro předléčenost a předchozí toxicitu v mírné redukci dávky. Léčba je výborně tolerována, další změny nebyly nutné. Na kontrolním CT vyšetření v dubnu 2022 uzlina v bifurkaci aorty kompletně regredovala, parailicky vpravo byl nález sta-

cionární. Vyšetření v říjnu 2022 prokázalo kompletní remisi onemocnění. Poslední přezkoušení proběhlo v dubnu 2023 – na CT trvá kompletní remise onemocnění. Kromě neuropatií, které přetrvávají po předchozí léčbě, je pacientka bez obtíží, v léčbě pokračuje, zatím podáno 18 cyklů.

Diskuze

Cílem paliativní léčby je prodloužení přežití pacienta se zachováním co nejlepší kvality života. S tímto záměrem byla volena i léčba u této „křehké“ pacientky. Protože byly kombinované chemoterapeutické režimy (FOLFOX/FOLFIRI) provázeny toxicitou, nebylo indikováno přidání fluoropyrimidinů k anti-EGFR léčbě. Při rozhodování, zda, vzhledem k výrazné intoleranci předchozích léčebných linií s výrazným zhoršením PS, zahájit při další progresi onemocnění systémovou léčbu nebo volit nejlepší léčbu podpůrnou, jsme se řídili přáním pacientky. Pacientka preferovala aktivní přístup. Léčba III. linie zahájena v redukované dávce, lékem s lepší tolerancí. Tato volba se s odstupem jeví jako správná.

Závěr

V rámci III. linie paliativní léčby dosaženo dlouhodobé kompletní remise. Léčba dosud trvá 18 měsíců, je výborně tolerována bez projevů toxicity, bez nutnosti redukce dávky nebo přerušení léčby, se zachováním dobré kvality života pacientky. Celkem žije pacientka s generalizovaným kolorektálním karcinomem 6 let, nyní je v dobré kondici, stále aktivní.

LITERATURA

1. Available from: <https://www.svod.cz/...C21>.
2. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):194-201.
3. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Annals of Oncology*. August 2017;28(8):1713-1729.
4. Available from: <https://www.linkos.cz/...re- -knihy/26-4-zhoubny-novotvar-kolorekta-c18-20/>.
5. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1909-1919.

Pacientka s upgradujícím gangliogliomem

Marek Šlachta¹, Ondřej Kalita¹, Dominik Hraboš², Lumír Hrabálek¹, Martin Doležel³, Jiří Drábek⁴,
Miroslav Vaverka¹

¹Neurochirurgická klinika, LF UP a FN Olomouc

²Ústav molekulární a klinické patologie, LF UP a FN Olomouc

³Onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc

⁴Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci

Gangliogliom je vzácným primárním nádorem mozku. Predilekčně se vyskytuje supratentoriálně, v temporálním laloku (> 70 %). Nejčastějším klinickým projevem jsou farmakorezistentní epileptické záchvaty. Jeho vzácná, anaplastická, forma je definována histologickými známkami anaplazie v gliální složce nádoru. Pacientka s gangliogliomem WHO grade 1 podstoupila na našem pracovišti několik operačních výkonů pro postupnou progresi základního onemocnění. Z histologických vyšetření je patrný vývoj nádoru a jeho zvrát v anaplastickou formu (WHO grade 3), jehož chování odpovídalo glioblastomu IDH wild-type. Současné molekulárně-genetické profilování nádorů mozku je základem pro lepší predikci biologického a klinického chování nádoru a potažmo stanovení strategie jejich sledování a léčby.

Klíčová slova: gangliogliom, anaplastický gangliogliom, upgrading nádoru, glioblastom, IDH wild-type.

Patient with upgrading ganglioglioma

Ganglioglioma is a rare primary brain tumor. It is commonly located supratentorially, in the temporal lobe (>70%). The main clinical manifestation is a drug-resistant epileptic seizures. A rare, anaplastic, form is considered based on histological anaplastic signs of the glial component. Our patient with WHO grade 1 ganglioglioma underwent several surgeries for the gradual neoplasm progression. The histological examination shows the tumor development and its gradual up-grading into an anaplastic form (WHO grade 3), of which biology corresponded with the IDH wild-type glioblastoma. Current molecular-genetic tumor profiling is underpinnings for predilection of the biologic and clinic behavior and also for the assessment of follow-up and treatment strategy.

Key words: ganglioglioma, anaplastic ganglioglioma, tumor upgrading, glioblastoma, IDH wild-type.

Úvod

Gangliogliom se řadí, dle aktuální klasifikace WHO z roku 2021, mezi primární glioneuronální a neuronální nádory s incidencí 0,3–0,6 % všech mozkových nádorů. Jedná se o velmi pomalu rostoucí, většinou dobře diferencovaný tumor (WHO grade 1) (1). Mikroskopicky se sestává z dysplastických neuronálních (ganglio-) a neoplastických gliálních buněk (gliom), nejčastěji astrocytů (1, 2, 3). Nejčastěji se vyskytuje u dětí a mladých dospělých (3). Ve velmi vzácných případech se

vyskytuje agresivně se chovající druh, tzv. anaplastický gangliogliom. Zanello et al. ve své retrospektivní analýze 222 gangliogliomů uvádí, že byl anaplastický gangliogliom diagnostikován u 18 pacientů (13 dospělých a 5 dětí), tj. 8 % všech gangliogliomů (4). Tento údaj je nejvyšší ve srovnání s dalšími pracemi. Luyken ve své retrospektivní analýze 184 gangliogliomů zachytil pouze 2 primární anaplastické formy a další 3 v rámci progresu při 2letém sledování, tj. 1–3 % všech gangliogliomů (5). Pro gangliogliomy jsou typické histologické anaplastické

znaky v gliální složce, které zahrnují vysokou mitotickou aktivitu, nekrózu a mikrovaskulární proliferaci, a to jak prvotním histologickým nálezem, tak při recidivách nádoru (1).

Gangliogliom se může vyskytovat kdekoliv v nervovém systému. Typická je však supratentoriální lokalizace, především v temporálním laloku (> 70 %). Nejčastějším prvotním klinickým projevem jsou farmakorezistentní epileptické záchvaty (1, 2).

Zlatým standardem současné terapie je maximální bezpečná chirurgická resekce s ná-

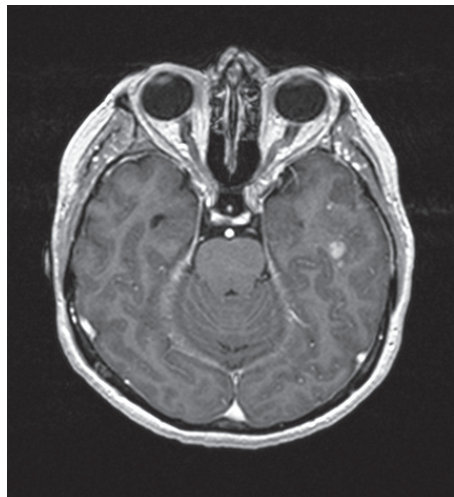
slednou dispenzarizací pacientů. Vzhledem k poměrně příznivé celkové době přežití, která dosahuje u lézí lokalizovaných v temporálním laloku s možností radikální resekce (= gross total resekce (GTR)) až s 97% intervalem 7,5 let bez recidivy, je role bezprostřední radioterapie (RT) sporná (2). Vzhledem ke svým nežádoucím účinkům a dlouhé době přežití se RT doporučuje spíše zvážit při recidivě nádoru.

Popis případu

Pacientka byla ve svých 57 letech, v roce 2015, vyšetřována cestou ambulantní neurologie po primozáchytu epiparoxysmu. Ten se projevil jako krátkodobé, sekundárně generalizované, tonicko-klonické křeče, šířící se z obličeje. Vědomí bylo alterováno pouze krátkodobě. Pacientka byla dosud bez výrazných komorbidit. Léčila se s hypertenzí a tyreopatií. V roce 1987 podstoupila adnexetomii a ovariectomii pro karcinom. Dále byla dispenzarizována od roku 1996 po exstirpaci objemného meningeomu frontálně vpravo z kraniotomie. Poslední MRI kontrola 10/2013 byla negativní. V rodinné anamnéze se nevyskytla žádná zátěž nádorovým onemocněním.

Vstupní nativní CT mozku neprokázalo intrakraniálně abnormitu, vyjma již zmíněných, pooperačních změn frontálně vpravo po předchozí kraniotomii. EEG neprokázalo u pacientky specifickou epileptiformní aktivitu ani ložisko. Následně bylo provedeno MRI mozku s kontrastní látkou, kde byl popsán temporálně vlevo nepravidelný, postkontrastně se nehomogenně sytící útvar velikosti 30 × 20 × 18 mm (Obr. 1). S tímto nálezem bylo

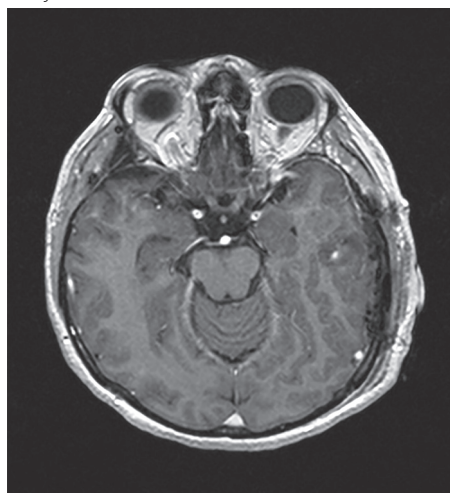
Obr. 1. T1W + kontrast: ložisko T l. sin. o vel.: 30 × 20 × 18 mm, zdroj: archiv FNOL



konzultováno naše pracoviště a pacientka byla posléze indikována k exstirpaci tumoru.

Do jednoho měsíce od MRI pacientka podstoupila operační resekci tumoru (5/2015). Na časné pooperační kontrole nález subtotální resekce (STR) (Obr. 2). Histologicky nález uzavřen jako gangliogliom Grade 1 dle WHO, bez známek buněčných atypií. Histologický výsledek potvrdilo i druhé čtení na jiném univerzitním pracovišti. Standardní cytogenetické vyšetření (FISH) však prokázaly změny, které se vyskytují u gliomů s horší prognózou. Nádorové buňky vykazovaly delecí p53 a RB1, aneusomii chromozomu 10 a zvýšené počty kopií v genech EGFR a BCR, které svědčí pro nádor vysokého gradu. Nebyla naopak prokázána

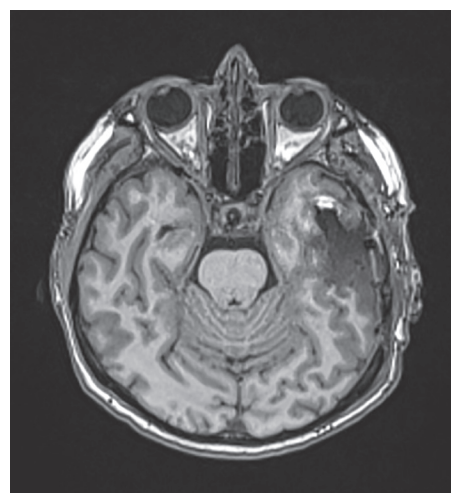
Obr. 2. T1W + kontrast: reziduum rostrálně T l. sin., zdroj: archiv FNOL



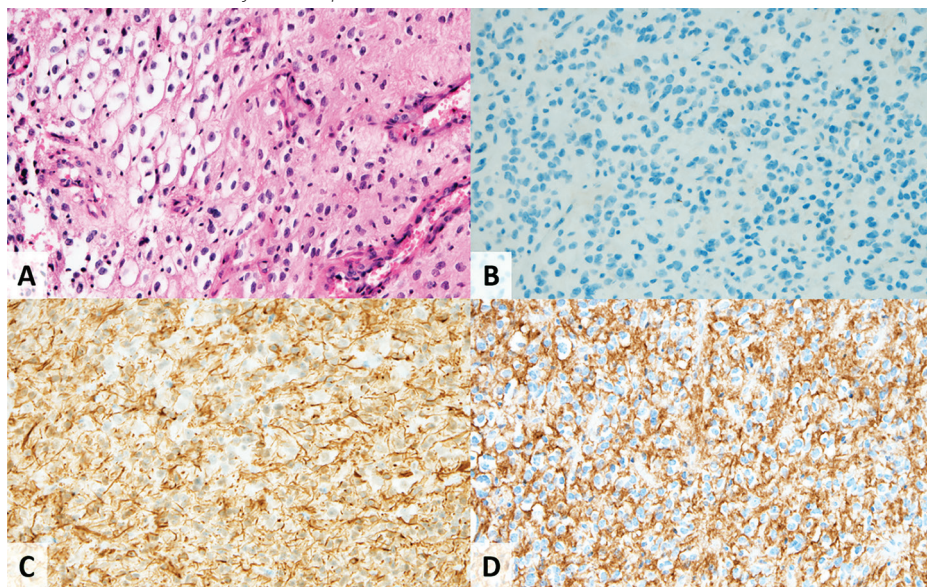
mutace IDH1/2 (imunohistochemické i NGS vyšetření), V600 genu BRAF a ani metylace promotoru MGMT.

Pacientka dále docházela na pravidelné klinické i MRI kontroly. Po celou dobu byla bez neurologického deficitu či epiparoxysmů. Opakované MRI potvrdily stacionární pooperační, nehomogenně se sytící, reziduum v levém temporálním laloku. Po dohodě s pacientkou bylo dohodnuto dokončení exstirpace rezidua v 5/2017. Tumor byl peroperačně ALA-negativní. Na časné pooperační MRI kontrole byl nález GTR. Histologicky nález opět popsán jako gangliogliom WHO grade 1, avšak již s fokálně intermediární diferenciací (Obr. 3, 4).

Obr. 3. T1W + kontrast: GTR resekce T l. sin., zdroj: archiv FNOL



Obr. 4. Gangliogliom, WHO grade 1. Nádor tvoří převážně uniformní populace buněk s perinukleárním projasněním, elementy jsou uspořádány kolem husté sítě tenkostěnných cév (A). V imunohistochemickém vyšetření prokazujeme negativitu pro IDH1 (p.R132H) svědčící pro wild type (B), silnou pozitivitu gliálního markeru GFAP (C) a silnou jadernou pozitivitu EGFR (D). Zvětšení 200×



Pacientka nadále docházela na pravidelné kontroly, kde se prezentovala bez klinických obtíží. Na MRI kontrole v 9/2018 zachyceno nově vzniklé, částečně se post-contrastně sytící, lobulární ložisko ve stěny postresekční dutiny, v temporálním laloku vlevo.

Vzhledem k lokalizaci tumoru a negativnímu neurologickému nálezu byla pacientka indikována k exstirpaci recidivy v režimu awake-surgery. 12/2018 proběhla resekce bez komplikací a s nálezem GTR na časně MRI pooperační kontrole. Histologicky byl opět nález uzavřen jako gangliogliom WHO grade 1.

Na MRI kontrole v 12/2019 se opět objevuje další recidiva postcontrastně se sytících drobných ložisek na mediální stěně resekční dutiny a na spodině T laloku vlevo (Obr. 5).

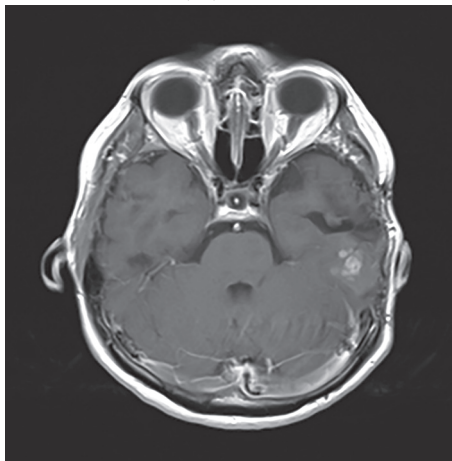
Pacientka opět podstoupila v 2/2020 resekci recidivy nádoru v režimu awake. Histologický nález však již klasifikován jako glioblastom IDH wild-type (Obr. 6).

Následně absolvovala adjuvantně konkomitantní chemo-radioterapii (IMRT $15 \times 2,67$ Gy + temozolomid) a následně i adjuvantní chemoterapii temozolomidem, jehož dávka musela být redukována pro trombocytopenii. Na pravidelných kontrolách byla stále v klinice dobrém stavu, bez známek recidivy na MRI v levém temporálním laloku.

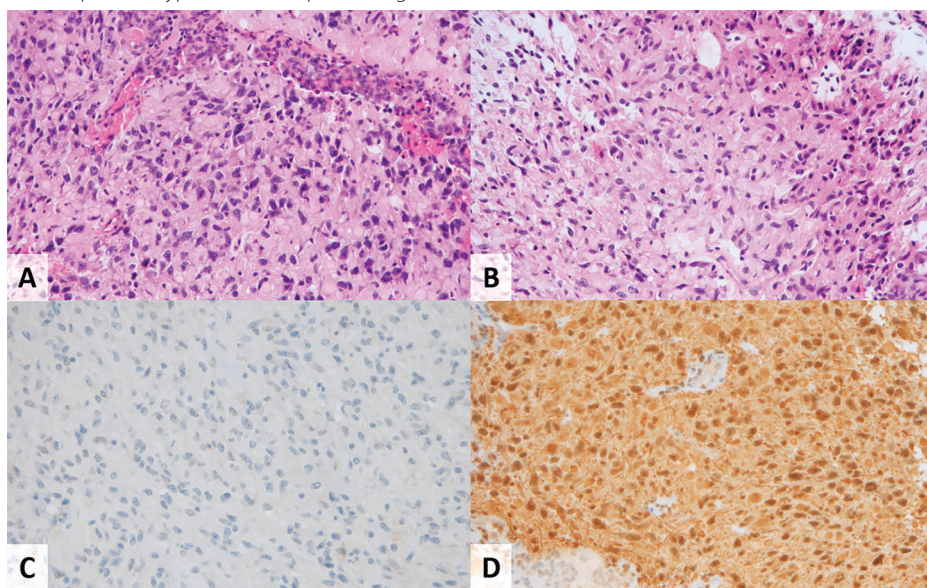
Na MRI kontrole v 6/2022 se však překvapivě objevuje homogenně se sytící ložisko v resekční dutině po exstirpaci meningeomu ve frontálním laloku vpravo (Obr. 7).

V 6/2022 byla provedena exstirpace nádoru. Histologický nález potvrdil glioblastom IDH wild-type. Cytogenetické vyšetření (FISH)

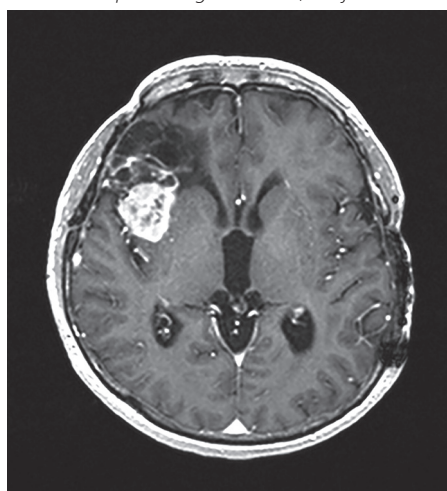
Obr. 5. T1W + kontrast: recidiva tumoru při okraji pooperační pseudocysty T l. sin., zdroj: archiv FNOL



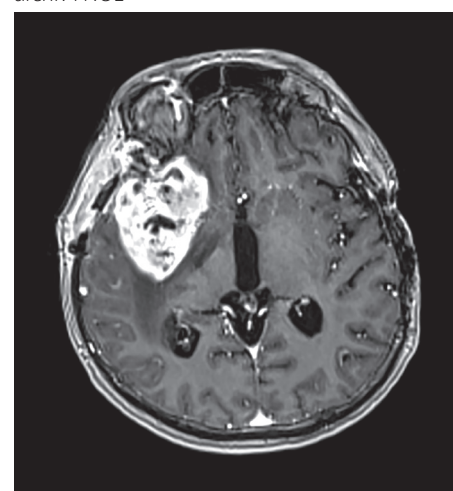
Obr. 6. Glioblastom, IDH-wild type, WHO grade 4. Nádor tvoří vysoce pleomorfni populace buněk s četnými atypiami (A, B). V imunohistochemickém vyšetření prokazujeme negativitu pro IDH1 (p.R132H) svědčící pro wild type (C) a silnou pozitivitu gliálního markeru GFAP (D). Zvětšení 200x



Obr. 7. T1W + kontrast: nově zachycené ložisko při resekční dutině po meningiomu F l. dx., zdroj: archiv FNOL



Obr. 8. Rapidní progresse ložiska F l. dx., zdroj: archiv FNOL



poukázalo jistou podobnost s již dříve diagnostikovaným gangliogliomem nacházejícím se kontralaterálně. Vyšetření konkrétně odhalilo: delecí 9p21.3, delecí 1p36.3, delecí genu p53, amplifikaci genu EGFR, delecí chromozomu 10.

Pacientka podstoupila opětovně izolovanou chemoterapii (temozolomid), která musela být přerušena pro trombocytopenii po 4. cyklu.

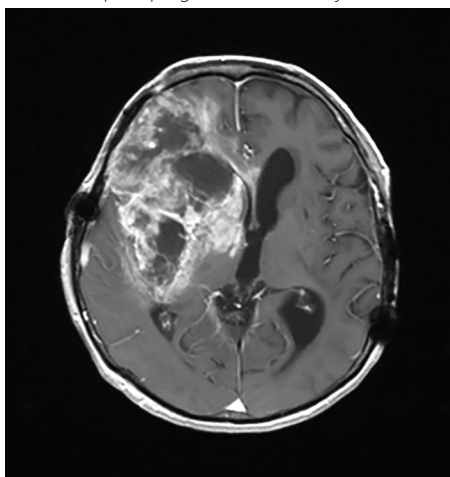
Na kontrolním MRI z 10/2022 byla prokázána objemná recidiva tumoru frontotemporálně vpravo, obrůstající střední mozkovou tepnu a insulární oblast (Obr. 8). Naopak původní post-resekční dutina temporálně vlevo byla bez nálezu recidivy, rezidua tumoru.

Klinicky byla pacientka stále plně kontaktní, spolupracující, bez alterace mnestic-

kých funkcí, bez fatické poruchy, bez paréz, bez epiparoxysmů. Na základě této progresse onemocnění již není indikováno chirurgické řešení. Poslední MRI kontrola v 2/2023 ukázala rapidní progresi nádoru (Obr. 9).

Diskuze

Třebaže gangliogliomy jsou typické pro pacienty do 3. decenia, je potřeba na ně myslet i v diferenciální diagnostice pacientů starších. Pacientka byla během života postupně postižena třemi druhy nádorů: karcinomem adnex, meningiomem a gangliogliomem. Poslední nádor léčený na našem pracovišti vykázal postupnou evoluci od gangliogliomu s fokální, intermediální dediferenciací až ke glioblastomu IDH wild-type. Nádory vyka-

Obr. 9. Rapidní progres tumoru, zdroj: archiv FNOL

zovaly podobný cytogenetický profil (delece v lokusu genu p53 a amplifikace genu EGFR). Typickým znakem gangliogliomu je přítomnost BRAF mutace, popř. BRAF fúzní gen, ten je však přítomen pouze u 39 % klasifikovaných nádorů (4, 6). V případě chybění BRAF mutace či fúzního genu se buněčná mitotická aktivita aktivizuje pomocí MAPK dráhy (6).

Ve srovnání s ostatními kazuistikami i v našem případě bylo prokázáno postižení genu p53. V našem případě šlo o deleci lokusu genu p53 v gliální komponentě nádoru, která je spojená s maligní transformací gangliogliomu (6). Delece genu RB1 byla zachycena pouze v prvotní cytogenetickém vyšetření.

Nezodpovězenou otázkou však zůstává poměrně rychlá evoluce kontralaterálního ložiska glioblastomu ve stěně dutiny po resekci meningeomu před mnoha lety. Na MRI zcela chybí kontinuum s předchozím nádorem. Protože jsou zde přítomny obdobné cytogenetické znaky, lze spekulovat o hematogenní cestě šíření nádorových buněk, čemuž by odpovídal i růst uvedeného nádoru v místě s postiženou hematoencefalickou bariérou.

Závěr

Gangliogliomy jsou vzácné primární, benigní nádory mozku. Raritně a výlučně je malignizací postižena gliální složka nádoru,

která vykazuje hned od počátku znaky atypie. Jsou popsány typické cytogenetické znaky pro standardní gangliogliomy, ale biomarkery pro její atypickou formu chybí (6). Anaplastický gangliogliom je vzácnou entitou, jejíž klasifikace se opírá především o histologii. Nové studie, které se věnují retrospektivnímu cytogenetickému profilování těchto nádorů, ukazují, že ve světle molekulárně-genetických vyšetření dochází k oprávněné změně klasifikace drtivě většiny těchto nádorů (7). Od anaplastického gangliogliomu s IDH wild-type profilem můžeme očekávat stejné biologické chování nádoru jako glioblastomu IDH wild-type (dle WHO 2021), proto by se tento nádor nyní klasifikoval jako glioblastom (7). Svou roli může rovněž sehrát i postižení genu p53, jehož přítomnost je obvykle známkou horší prognózy. K plnému porozumění chování tohoto vzácného nádoru bude potřeba celosvětově většího vzorku zdokumentovaných pacientů a jejich cytogenetického profilu.

LITERATURA

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology* [Internet]. 2021;23(8):1231-1251. Available from: doi:10.1093/neuonc/noab106.
2. Greenberg M. Ependymal, Choroid Plexus, & Neuronal Tumors and Other Gliomas In: Greenberg M, Handbook of Neurosurgery ed. New York: Thieme; 2019:662-663.
3. Rogojan L, Olinici CD. Ganglioglioma with glioblastoma component. *Rom J Morphol Embryol*. 2008;49(3):403-406. PMID: 18758648.
4. Pujadas E, Chen L, Rodriguez FJ. Pathologic and molecular aspects of anaplasia in circumscribed gliomas and glioneuronal tumors. *Brain Tumor Pathology* [Internet]. 2019;36(2):40-51.

Available from: doi:10.1007/s10014-019-00336-z.

5. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, et al. Supratentorial gangliogliomas: histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. *Cancer*. 2004;101(1):146-155. doi: 10.1002/cncr.20332. PMID: 15222000.
6. Lang FF, Epstein FJ, Ransohoff J, et al. Central Nervous System Gangliogliomas. Part 2: Clinical Outcome. *J Neurosurg*. 1993;79:867-873.
7. Reinhardt A, Pfister K, Schrimpf D, et al. Anaplastic ganglioglioma – A diagnosis comprising several distinct tumour types. *Neuropathology and Applied Neurobiology* [Internet]. 2022;48(7). Available from: doi:10.1111/nan.12847.
8. Pekmezci M, Javier E, Meyer V, et al. The genetic landscape of ganglioglioma. *Acta Neuropathologica Communications* [Internet]. 2018;6(1). Available from: doi:10.1186/s40478-018-0551-z.
9. Naydenov E, Tzekov C, Minkin K, et al. Malignant progression of an anaplastic ganglioglioma into a glioblastoma multiforme-report on two cases and review of the literature. *Khirurgiia (Sofia)*. 2009;(2-3):69-74. Bulgarian. PMID: 20506796.
10. Hayashi Y, Iwato M, Hasegawa M, et al. Malignant transformation of a gangliocytoma/ganglioglioma into a glioblastoma multiforme: a molecular genetic analysis. Case report. *J Neurosurg*. 2001;95(1):138-142. doi: 10.3171/jns.2001.95.1.0138. PMID: 11453385.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázích **EBSCO** a **Scopus**

Využíváme systém **CrossRef**. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru **DOI**.



Zaznělo na XXI. národním workshopu věnovaném mnohočetnému myelomu / Mikulov, duben 2023

Léčba pacientů s mnohočetným myelomem po expozici lenalidomidu a postavení přípravku Ninlaro v terapeutické sekvenci

Dr. Karthik Ramasamy

Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford and Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, UK

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

XXI. národní workshop věnovaný mnohočetnému myelomu (MM) a výroční setkání České myelomové skupiny, které proběhly v dubnu 2023 v Mikulově, přinesly mimo jiné přednášku dr. Ramasamyho ze Spojeného království zaměřenou na léčbu pacientů s MM předléčených lenalidomidem a využití režimu ixazomib-lenalidomid-dexamethason při relapsu onemocnění. V rámci sympozia společnosti Takeda dr. Ramasamy poukázal na to, že velký podíl pacientů léčených lenalidomidem v 1. linii nevykáže na tento lék refrakternitu a že opakovaná léčba režimy s lenalidomidem je při relapsu onemocnění u těchto nemocných přínosem stejně jako u pacientů bez předchozí expozice lenalidomidu. Prezentoval výsledky klinických studií i studií z reálné praxe s režimem ixazomib + lenalidomid + dexamethason (NRd) s příznivým vlivem na přežití bez progresu (PFS), které dokládají, že režim NRd představuje terapeutickou možnost u pacientů bez refrakternity na lenalidomid bez ohledu na předchozí expozici tomuto léku.

Možnosti podávání lenalidomidu v léčbě MM

Ixazomib (Ninlaro®) je v ČR hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří prodělali 1–3 předchozí linie léčby a kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně (ASCT) nebo jsou pro ASCT nevhodní a u kterých nedošlo k progresi onemocnění během léčby režimy založenými na bortezomibu ani v průběhu prvních 3 měsíců léčby lenalidomidem nebo v průběhu léčby lenalidomidem, pokud byl lenalidomid posledním použitým režimem (1).

Lenalidomid je v ČR hrazen v kombinované terapii s bortezomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s doposud neléčeným mnohočetným myelomem o stavu výkonnosti ECOG 0–1

(vyšší hodnoty ECOG jsou přípustné, pouze pokud jsou prokazatelně způsobeny mnohočetným myelomem), kteří nejsou vhodnými kandidáty pro transplantaci.

Maximální počet hrazených cyklů indukční fáze kombinované terapie s bortezomibem a dexamethasonem je osm, následně je hrazena udržovací léčba (lenalidomid + dexamethason) do progresu onemocnění dle platných kritérií IMWG (Mezinárodní pracovní skupiny pro myelom) nebo do nepřijatelné toxicity, podle toho, co nastane dříve (2).

U relabujícího/refrakterního MM je k dispozici několik terapeutických režimů zahrnujících lenalidomid. Kromě režimu NRd, jde o režim KRd s karfilzomibem, DRd s daratumumabem nebo o samotnou kombinaci lenalidomid + dexamethason (Rd) (2).

Předchozí expozice lenalidomidu v léčbě MM

Studie Myeloma XI (3) provedená v UK zahrnující přes 3 000 pacientů s MM hodnotila udržovací léčbu lenalidomidem po ASCT u 1 137 pacientů. Tato léčba významně prodloužila PFS v porovnání s prostým sledováním pacientů nezávisle na cytogenetickém riziku (HR = 0,31 u podskupiny pacientů se standardním rizikem, HR = 0,32 u podskupiny s vysokým rizikem a HR = 0,30 u podskupiny s velmi vysokým rizikem). Prognóza pacientů s vysokým a velmi vysokým rizikem byla i při této léčbě horší. Úprava dávky lenalidomidu byla nutná u 781 (69%) pacientů (v UK se podává lenalidomid v režimu 21 z 28 dní cyklu). Z 594 pacientů, u nichž byla léčba lenalidomidem ukončena, nebyla u 46 % důvodem progresu onemocnění nebo smrt pacienta,

ale nežádoucí příhody, preference pacienta či jiné nebo neznámé důvody. Pro velkou část pacientů, u nichž dojde k relapsu MM, tedy může být lenalidomid přínosem v další linii.

Víme, že u větší části pacientů s diagnostikovaným MM není ASCT vhodná. Jak opět ukázala data ze studie Myeloma XI, z 928 pacientů léčených cyklofosfamidem, lenalidomidem a dexametasonem v indukční terapii s fixní délkou 6 cyklů vysadilo léčbu bez dosažení maximální odpovědi a bez refrakterity téměř 31 % pacientů (12,7 % pacientů z důvodu nepřijatelné toxicity a 17,9 % z rozhodnutí lékaře nebo pacienta). Průměrný počet dokončených cyklů byl 5,2 (4). Značná část pacientů tedy vysadila terapii s lenalidomidem předčasně.

Pacienty s MM po předchozí expozici lenalidomidu, u nichž je k této léčbě zachována citlivost, lze rozdělit do 4 skupin. Nejpočetnější skupinou jsou pacienti, kteří nebyli lenalidomidem léčeni až do progresie onemocnění. Druhou skupinu, která se s rozšiřujícími se možnostmi záchranné léčby stále rozrůstá, tvoří pacienti, kteří žádají přerušeni léčby, aniž by došlo k progresi onemocnění nebo nežádoucím příhodám. Do třetí skupiny můžeme zařadit pacienty, u nichž je změněn režim v 1. linii léčby z důvodu nežádoucích příhod vyvolaných jiným přípravkem, např. periferní neuropatie v důsledku podávání bortezomibu. Poslední skupinu tvoří nemocní s indolentním relapsem, tj. s biochemickým relapsem při udržovací léčbě velmi nízkými dávkami lenalidomidu.

Přístup k léčbě relabujícího MM

Podle kritérií Mezinárodní myelomové pracovní skupiny (IMWG) je u pacientů definována refrakterita na lenalidomid, pokud u nich během léčby režimem obsahujícím lenalidomid nedojde k odpovědi na léčbu, nebo dojde k progresi MM do 60 dnů od posledního podání lenalidomidu (6). Pacienty s relabujícím/refrakterním MM (RRMM) lze rozdělit do 3 kategorií: 1) s primární refrakteritou (u nichž nikdy nedošlo ani k částečné odpovědi na léčbu), 2) s relapsem a refrakteritou (u nichž bylo dosaženo alespoň minimální odpovědi, ale následně došlo ke ztrátě odpovědi na záchrannou terapii nebo k progresi do 60 dnů od poslední léčby) a 3) s relapsem ale bez primární refrakterity (5).

Volba terapie u pacientů s RRMM v podmínkách reálné praxe vychází z parametrů, které lze rozdělit do 4 aspektů. Aspekt týkající se pacienta zahrnuje jeho věk, křehkost, komorbiditu, výkonnostní stav, preference, rezervu kostní dřeně a orgánové funkce. Aspekt onemocnění zahrnuje délku předchozí remise, výskyt symptomů, agresivní/indolentní charakter a cytogenetické riziko. Dále aspekt terapie, tj. odpověď na předchozí léčbu, její toxicitu, prodělanou ASCT, čas od předchozí léčby a dostupnost klinických studií, a v neposlední řadě také aspekt dostupnosti léčby pro RRMM, jako je úhrada ze zdravotního pojištění, zaměstnání pacienta, dostupnost zdravotnického zařízení a systém podpory (7–10).

Je třeba si uvědomit, že u MM existují různé geneticky odlišné subklony nádorových buněk. Již v době diagnózy je přítomno více subklonů. Navíc vlivem selektivních tlaků v mikroprostředí nádoru a vlivem terapie dochází k jejich vývoji a změnám (11, 12). Vývoj může být relativně stabilní se stejným dominantním subklonem v době relapsu, nebo mohou převážet subklony s lineárně vzniklými mutacemi, popř. mohou převážet geneticky zcela odlišné subklony (10). Klonální evoluce může tedy vést k progresi onemocnění a rezistenci na léčbu (13).

Při volbě terapie RRMM je dnes důležitou otázkou, zda změnit třídu léčiva nebo pokračovat v dosavadní terapii. Preferovanou možností ve 2. linii léčby je často změna třídy léku při využití kombinovaného terapeutického přístupu anebo změna přípravku na lék 2./3. generace ze stejné třídy léčiv (např. změna lenalidomidu na pomalidomid). Opakování léčby stejným přípravkem lze zvážit, pokud jeho předchozí podávání vedlo ke klinicky významné odpovědi bez nepřijatelné toxicity. U pacientů dříve léčených režimy VRd nebo DRd jsou doporučeny režimy založené na lenalidomidu včetně NRd, pokud jsou stále na tuto léčbu senzitivní (14, 15). Onemocnění se z důvodu vzniku nových klonů nádorových buněk může dokonce stát citlivým na léky, na které iniciálně vykazovalo refrakteritu (16). Lenalidomid dnes můžeme u RRMM podávat v různých kombinacích a doporučení ESMO z roku 2021 jasně uvádějí, že ve 2. linii léčby MM jsou režimy s lenalidomidem vhodnou terapeutickou strategií u pacientů se senzitivitou na lenalidomid (17).

Data z reálné praxe potvrzují dosažení hluboké a přetrvávající odpovědi při opakované léčbě lenalidomidem. Retrospektivní studie provedená v podmínkách reálné praxe v jediném centru hodnotila opakovanou léčbu lenalidomidem v nových terapeutických tripletech u 64 pacientů s RRMM, u nichž došlo k progresi při udržovací léčbě lenalidomidem po ASCT. Velmi dobrých výsledků bylo dosaženo zejm. u pacientů s indolentním onemocněním, kteří dosáhli po ASCT při udržovací léčbě lenalidomidem PFS ≥ 3 roky. Dvouleté PFS při 2. linii léčby u nich dosáhlo 75 % (18). Zvýšení odpovědi na léčbu při přidání 3. léku k lenalidomidu a dexametasonu může být dáno buď účinností tohoto 3. léku nebo také synergickým působením lenalidomidu a těchto nových přípravků.

Nové léky přidané k lenalidomidu + dexametasonu v léčbě RRMM u pacientů s předchozí expozicí lenalidomidu

Výsledky kontrolovaných studií

Pacienty s předchozí expozicí lenalidomidu zahrnovala i studie Tourmaline-MM1 (19, 20). Jednalo se o dvojité zaslepenou placebo kontrolovanou studii fáze III, která hodnotila režim NRd v porovnání s placebem + Rd u 722 pacientů s RRMM. V každé terapeutické skupině bylo 12 % pacientů s předchozí expozicí lenalidomidu bez refrakterity na lenalidomid. U podskupiny pacientů bez předchozí expozice lenalidomidu dosáhl medián PFS 20,6 měsíce s trojkombinací NRd v porovnání s 13,9 měsíce u podskupiny s placebem + Rd (HR = 0,766, 95% CI 0,596–0,985). V podskupině s předchozí expozicí lenalidomidu nebyl při léčbě režimem NRd medián PFS dosažen a při podávání placeba + Rd činil 17,5 měsíce (HR = 0,582, 95% CI 0,275–1,234). I při malém počtu pacientů, který byl zřejmě důvodem statisticky nevýznamného rozdílu u podskupiny s předchozí expozicí lenalidomidu, je patrný přínos přidání ixazomibu k Rd bez ohledu na předchozí léčbu lenalidomidem (Tab. 1). Režim NRd nebyl spojen s výrazně vyšší toxicitou než placebo + Rd. Výskyt nežádoucích příhod, nežádoucích příhod stupně ≥ 3 , závažných nežádoucích příhod, či nežádoucích příhod

PRVNÍ A JEDINÝ HRAZENÝ PERORÁLNÍ INHIBITOR PROTEASOMU^{1,2,3}

Přípravek NINLARO v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (NINLARO + Rd)

je indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem (MM), kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu.¹



Proč poskytnout Vaším pacientům s MM léčbu přípravkem NINLARO + Rd?

- Jediný schválený a hrazený plně perorální triplet^{1,2,3}
- Ve studii TOURMALINE-MM1:^{1,4}
 - prokázala léčba NINLARO + Rd lepší účinnost při srovnání s léčbou Rd u pacientů se standardním i vysokým cytogenetickým rizikem
 - se léčba NINLARO + Rd odlišovala od léčby Rd rychlou, hlubokou a dlouhodobou odpovědí
 - bylo množství závažných nežádoucích účinků, přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků a úmrtí u léčby NINLARO + Rd podobné jako u léčby Rd
- Účinnost a bezpečnost léčby potvrzeny také v reálné klinické praxi⁵
- Hrazena i po předchozí léčbě lenalidomidem²

DESIGN STUDIE TOURMALINE-MM1

Mezinárodní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie superiority fáze 3 u pacientů s RRMM, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu. Randomizováno celkem 722 pacientů v poměru 1:1 k užívání buď kombinace ixazomib, lenalidomid a dexamethason (n=360), nebo kombinace placebo, lenalidomid a dexamethason (n=362) až do progresse onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem byla doba přežití bez progresse (PFS).

NINLARO 2,3 mg, 3 mg, 4 mg - Zkrácené informace o léčivém přípravku

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC.

Název: NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky, NINLARO 3 mg tvrdé tobolky, NINLARO 4 mg tvrdé tobolky. **Složení:** NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 2,3 mg (jako ixazomibi citras 3,3 mg), NINLARO 3 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 3 mg (jako ixazomibi citras 4,3 mg), NINLARO 4 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 4 mg (jako ixazomibi citras 5,7 mg). **Indikace:** Přípravek NINLARO v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem je indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka ixazomibu je 4 mg, podávána perorálně jednou týdně 1., 8., a 15. den 28denního léčebného cyklu. Před zahájením nového cyklu léčby má být absolutní počet neutrofilů $\geq 1\,000/\text{mm}^3$, počet trombocytů má být $\geq 75\,000/\text{mm}^3$ a nehematologické toxicity se obvykle mají vracet na hodnoty, jaké měl pacient při zahájení léčby, nebo na hodnotu $\leq$ stupně 1. Léčba má pokračovat až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. **Zpoždění nebo vynechání dávky:** V případě, že dojde ke zpoždění nebo vynechání dávky ixazomibu, má se tato dávka užít jen tehdy, pokud je časový odstup od následující plánované dávky ≥ 72 hodin. Nemá se užívat dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka. Pokud pacient po užití dávky zvrací, nemá se dávka opakovat, ale má se pokračovat v užívání v době další plánované dávky. **Úprava dávkování:** Při výskytu středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater, těžké poruchy funkce ledvin nebo terminálního stadia onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícího dialýzu je doporučena snížená dávka 3 mg. V případě překrývajících se toxicit, jako jsou trombocytopenie, neutropenie a vyrážka, se u ixazomibu a lenalidomidu doporučuje postup střídavé úpravy dávek. U těchto toxicit je prvním krokem při úpravě dávky vysazení/snížení dávky lenalidomidu. Postup při snižování dávky ixazomibu je uveden v tabulce 1 a pokyny pro úpravu dávky jsou uvedeny v tabulce 2 v SmPC. **Souběžné podávání léčivých přípravků:** U pacientů léčených ixazomibem je třeba zvážit antivirovou profylaxi ke snížení rizika reaktive herpes zoster. U pacientů léčených ixazomibem v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem se doporučuje trombofylaxie, která má vycházet z vyhodnocení rizik a klinického stavu pacienta. **Starší pacienti:** U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávky ixazomibu. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky ixazomibu. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížená dávka 3 mg. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná úprava dávky ixazomibu. Snížená dávka 3 mg se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícím dialýzu. Ixazomib není dialyzovatelný. **Způsob podání:** Ixazomib je určen k perorálnímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Vzhledem k tomu, že se ixazomib podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, je třeba si přečíst další zvláštní upozornění a opatření pro použití v SmPC těchto léčivých přípravků. Při léčbě ixazomibem byla hlášena trombocytopenie, přičemž k největšímu poklesu počtu trombocytů došlo obvykle mezi 14.-21.dnem každého 28denního cyklu a k obnově výchozích hodnot došlo před zahájením dalšího cyklu. V případě závažných příznaků gastrointestinální toxicity (stupně 3-4) se má provést úprava dávky a doporučuje se sledovat hladinu draslíku v séru. U pacienta má být sledován případný výskyt příznaků periferní neuropatie. Pacienti s nově vzniklou nebo zhoršující se periferní neuropatií mohou vyžadovat úpravu dávky. Při léčbě ixazomibem byl hlášen výskyt periferního otoku. Při léčbě ixazomibem byla hlášena vyrážka. Při léčbě ixazomibem byl hlášen také Stevensův Johnsonův syndrom. Vyskytne-li se Stevensův Johnsonův syndrom, ixazomib vysadte. U pacientů, kteří dostávali ixazomib, byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury. Při léčbě ixazomibem byla méně často hlášena poškození jater vyvolaná lékem. Jaterní enzymy mají být pravidelně sledovány a dávka má být upravena pro příznaky stupně 3 nebo 4. Ženy léčené ixazomibem se mají vyhnout otěhotnění. U pacientů užívajících ixazomib se vyskytl syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES). U pacientů, u kterých se PRES vyskytl, ixazomib vysadte. Silné induktry mohou snižovat účinnost ixazomibu, a proto je třeba se vyhnout souběžnému podávání silných induktrů CYP3A, jako jsou např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin a třezalka tečkovaná. **Lékové interakce:** **Inhibitory CYP:** Souběžné podávání ixazomibu a klaritromycinu (silný inhibitor CYP3A) nebo souběžné podávání ixazomibu se silnými inhibitory CYP1A2 nevedlo ke klinicky významné změně v systémové expozici ixazomibu. **Induktory CYP:** Souběžné podávání ixazomibu s rifampicinem vedlo ke snížení hodnoty C_{max} ixazomibu o 54 % a hodnoty AUC o 74 %. Proto se současně podávání ixazomibu se silnými inhibitory CYP3A s ixazomibem nedoporučuje. **Transportní interakce:** Nepředpokládá se, že u ixazomibu dochází k transportní interakci s jinými léky. **Perorální kontraceptiva:** Pokud se ixazomib podává společně s dexamethasonem (slabý až střední induktor CYP3A4 i jiných enzymů a transporterů), je třeba vzít v úvahu riziko snížení účinnosti perorálních kontraceptiv. Ženy, které používají hormonální antikoncepci, mají navíc používat i některou z metod bariérové antikoncepce. **Nežádoucí účinky:** Ixazomib se podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, proto další nežádoucí účinky naleznete v SmPC těchto léčivých přípravků. Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, bronchitida, trombocytopenie, neutropenie, periferní neuropatie, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, bolest zad, periferní edém. Časté: Herpes zoster. Ostatní nežádoucí účinky - viz úplné znění SmPC. **Zvláštní opatření pro uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Ixazomib je cytotoxický. Tobolky vyjměte až těsně před užitím. Tobolky se nesmějí otvírat ani drtit. Je třeba zamezit přímému kontaktu s obsahem tobolky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallsbaek Strand, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1094/001, EU/1/16/1094/002, EU/1/16/1094/003. **Datum poslední revize:** 13. 9. 2022

*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku

Ixazomib je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali jednu až tři předchozí linie léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním se seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SUKL nebo společnost Takeda emailem na AE.CZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlase také podle národních legislativních požadavků.

Reference: 1. Souhrn údajů o léčivém přípravku Ninlaro (SPC), datum poslední revize 13.9.2022. www.sukl.cz. 2. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0219153&tab=prices>, datum přístupu 23.3.2023. 3. [https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=L01XG](https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=L01XG), datum přístupu 23.3.2023. 4. Moreau P, et al. N. Engl. J. Med. 2016; 374(17):1621-1634. 5. Hajek R, et al. Future Oncol. 2021; 17:2499-2512.

C-APROM/CZ/NINL/0038 | Datum přípravy 03/2023

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Panorama Business Center, Skřetova 490/12, 120 00 Praha 2 | www.takeda.cz



ONCOLOGY

Tab. 1. Přínos přidání ixazomibu k lenalidomidu a dexamethasonu u pacientů s RRMM bez ohledu na předchozí expozici lenalidomidu (19)

Proměnná	Podskupina	mPFS, měsíce (příhod/pacient)			HR (95% CI)
		NRd	Placebo + Rd		
Celková populace	Všichni (N = 722)	20,6 (129/360)	14,7 (157/362)		0,742 (0,587–0,939)
Předchozí lenalidomid	Expozice (n = 88)	NE (13/44)	17,5 (21/44)		0,582 (0,275–1,234)
	Bez expozice (n = 634)	20,6 (116/316)	13,9 (136/318)		0,766 (0,596–0,985)

CI – interval spolehlivosti, HR – poměr rizik, mPFS – medián přežití bez progresu, NE – nedosaženo, NRd – režim ixazomib, lenalidomid, dexamethason, Rd – kombinace lenalidomid, dexamethason

vedoucích k vysazení léčby byl v obou terapeutických skupinách srovnatelný, podobně jako kvalita života pacientů. Z jednotlivých nežádoucích příhod se ve skupině s přidáním ixazomibu častěji vyskytovala trombocytopenie, vyrážka, průjem, nauzea, zvracení, periferní edém (Graf 1). Podávání ixazomibu nebylo provázáno kardiologickými, renálními ani respiračními bezpečnostními signály a výskyt nových primárních maligních nádorů byl 5 % u NRd a 4 % u placebo + Rd (20).

Podobné výsledky ukázala i studie Aspire (21), ve které byl k Rd přidán karfilzomib (režim KRd). Do této multicentrické randomizované otevřené studie bylo zařazeno 792 pacientů s RRMM, z nichž bylo 20 % po předchozí expozici lenalidomidu. Porovnání mediánu PFS při léčbě režimem KRd a Rd ukázalo poměr rizik (HR) 0,69 u pacientů bez předchozí expozice lenalidomidu a HR 0,80 u pacientů předléčených lenalidomidem. Rovněž randomizovaná otevřená studie Pollux (22), s 569 pacienty s RRMM, z nichž bylo 18 % předléčených lenalidomidem, prokázala přínos přidání daratumumabu k Rd z hlediska prodloužení

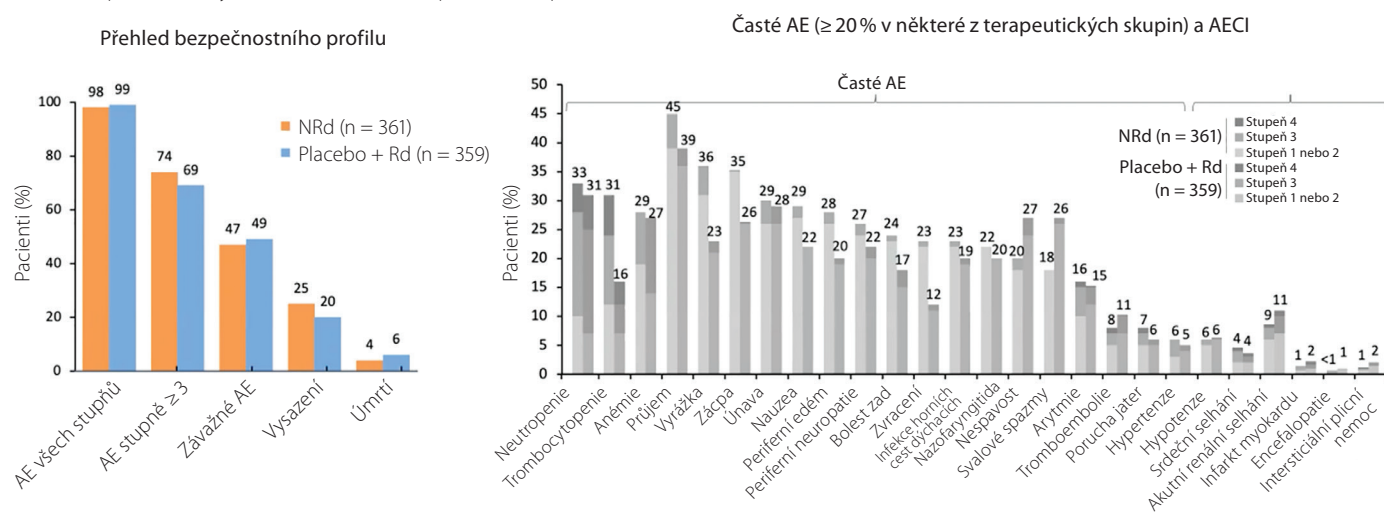
PFS bez ohledu na předchozí expozici lenalidomidu: HR = 0,37 u pacientů, kteří dříve lenalidomid neužívali, a HR = 0,42 u pacientů s předchozí expozicí lenalidomidu. A také v randomizované otevřené studii Eloquent (23), kde triplet terapie zahrnoval kromě Rd elotuzumab, byl zjištěn přínos této trojkomby v porovnání s Rd z hlediska PFS u 646 pacientů s RRMM bez ohledu na předchozí expozici lenalidomidu. Poměr rizik činil 0,74 u pacientů nepředléčených lenalidomidem a 0,55 u pacientů po předchozí expozici lenalidomidu.

Data z reálné praxe

Uvedené triplety léčby byly hodnoceny u RRMM také v řadě studií provedených v reálné praxi. Na kongresu EHA 2022 byly prezentovány sdružené výsledky 3 studií s ixazomibem (24). Cílem bylo popsat vliv předchozí expozice a refrakterity na lenalidomid nebo inhibitory proteazomu na účinnost a bezpečnost režimu NRd u pacientů s RRMM v reálné praxi.

Celosvětová prospektivní studie INSIGHT MM zařadila 1 939 pacientů s RRMM léčených

ixazomibem s délkou sledování ≥ 2 roky, do retrospektivní evropské studie UVEA-IXA bylo zařazeno 309 pacientů s RRMM léčených ixazomibem v programu časného přístupu s prospektivním sledováním po dobu 1 roku a ve francouzské studii REMIX bylo sledováno 198 pacientů s RRMM léčených ve specifickém režimu. Do sdružené analýzy bylo zahrnuto 562 pacientů, kteří absolvovali nejméně 2 linie léčby předcházející léčbě ixazomibem. Primárním sledovaným parametrem bylo PFS a doba do další léčby, jako sekundární parametry byly sledovány délka léčby, celkové přežití (OS), celkový podíl odpovědi na léčbu (ORR) a bezpečnost. Z těchto pacientů bylo 391 bez předchozí expozice lenalidomidu (s mediánem počtu 2 předchozích linií léčby a 14 % pacientů s vysokým cytogenetickým rizikem), 100 již lenalidomid dříve užívalo (a mělo medián předchozích linií léčby 2 a zahrnovalo 24 % jedinců s vysokým cytogenetickým rizikem) a 71 vykazovalo na lenalidomid refrakteritu (což byli pacienti po mediánu 3 předchozích linií léčby s 10 % populace s vysokým cytogenetickým rizikem).

Graf 1. Bezpečnost léčby RRMM režimem NRd v porovnání s placebem + Rd (20)


AE – nežádoucí příhoda, AECl – nežádoucí příhoda klinického významu, HDC – horní dýchací cesty, NRd – režim ixazomib, lenalidomid, dexamethason, Rd – lenalidomid, dexamethason

Co se týká bezpečnosti, podíl vysazení léčby byl ve studii INSIGHT v jednotlivých podskupinách pacientů dle předchozí expozice lenalidomidu srovnatelný, ve studii UVEA-IXA byl nižší u pacientů předléčených lenalidomidem. Snížení dávky některého z přípravků v trojkombinaci bylo v obou studiích méně časté u pacientů předléčených lenalidomidem. Ze studie REMIX nejsou tato data k dispozici. Její výsledky ale ukázaly srovnatelný výskyt nežádoucích příhod i závažných nežádoucích příhod ve skupině bez předchozí expozice lenalidomidu i ve skupině s expozicí lenalidomidu bez refrakterity na toto léčivo. Z hlediska účinnosti nebyl zjištěn vliv předchozí expozice lenalidomidu na prodloužení PFS při podávání trojkombinace NRd, pokud pacienti dříve nevykázali na lenalidomid refrakteritu. PFS dosáhlo 25,8 měsíce ve skupině s předchozí expozicí lenalidomidu v porovnání s 21,6 měsíci ve skupině nepředléčené lenalidomidem (HR = 0,962, 95 % CI 0,660–1,401, p = 0,839), (Graf 2).

Závěr

Výsledky léčby RRMM založené na opakovaném podávání lenalidomidu se liší v závislosti na tom, zda onemocnění vykazovalo na lenalidomid refrakteritu, či nikoliv. V 1. linii léčby MM dostává lenalidomid značná část pacientů, kteří na tuto léčbu nevykážou refrakteritu. Při relapsu MM mohou stále převažovat subklony nádorových buněk, které jsou k předchozí terapii senzitivní. Proto může být opakovaná léčba režimy s lenalidomidem u RRMM přínosem. Studie TOURMALINE i práce provedené v reálné praxi

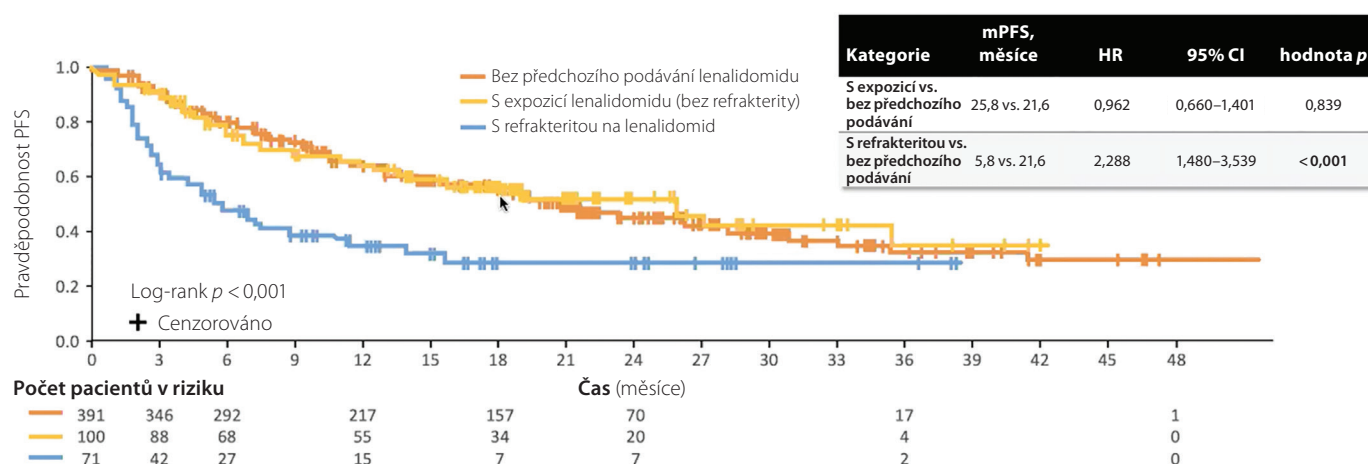
tuto hypotézu potvrzují a ukazují, že režim ixazomib + lenalidomid + dexamethason u pacientů s RRMM prodlužuje PFS bez ohledu na předchozí léčbu lenalidomidem, pokud pacienti na tento lék nevykázali dříve refrakteritu. Režim NRd je tedy třeba považovat za terapeutickou možnost u pacientů bez refrakterity na lenalidomid bez ohledu na předchozí expozici tomuto léku.

Diskuze

Po skončení přednášky měli účastníci workshopu možnost s dr. Ramasamym o dané problematice diskutovat. Na otázku dr. Ramasamyho, kolik procent českých pacientů vstupujících do 2. linie léčby MM je podle odhadů předléčeno lenalidomidem, je možné odpovědět nikoli jen odhadem z klinické praxe, ale na základě dostupných dat. Jde o 2/3 pacientů v 1. linii léčby MM nevhodných k ASCT. České lékaře naopak zajímalo, jaké režimy založené na lenalidomidu preferují v UK při 1. a 2. relapsu MM. Dr. Ramasamy vysvětlil, že dříve byl preferovaným režimem NRd, zejména z důvodu jeho větší bezpečnosti v porovnání s KRd, tj. nižšího rizika hypertenze a srdeční toxicity, protože 45 % pacientů je při stanovení diagnózy MM starších 75 let a mají mnohé komorbidity. V současné době mohou ale v UK podávat NRd až při 2. relapsu MM. Zdůraznil, že přestože v posledních letech dominují v 1. linii léčby MM režimy s lenalidomidem, je stále velký počet nemocných, u nichž může být lenalidomid v tripletu přínosem i ve vyšších liniích. Neexistují žádná přímá porovnání režimů založených na lenalidomidu, např. NRd a DRd, ale zkušenostmi ověřený perorální režim

NRd je v klinické praxi v UK hojně využívanou možností. Zkušenosti jsou již u více než 3 000 pacientů a dokládají vysokou účinnost i u pacientů vyššího věku s komorbiditami. Další dotaz na dr. Ramasamyho se týkal dávky ixazomibu a jeho zkušeností s jejím zvýšením nad maximální doporučenou hodnotu. Dr. Ramasamy podle svých slov nikdy vyšší dávku ixazomibu nezkoušel, ale v klinické věnuje pozornost tomu, aby pacienti užívali dostatečnou dávku, nesnižovali si ji nebo nepřeskakovali podání. Dotázán byl také na postup nasazení kombinace Rd ve 2. linii léčby s následným přidáním ixazomibu. Jak uvedl, s tímto postupem má jen malé zkušenosti, i když se domnívá, že může být účinný. Nedoporučil ho ale u pacientů s předchozí refrakteritou na lenalidomid. Doporučil používat triplety u pacientů s MM opatrně, se správnou úpravou dávky a dobrou podpůrnou péčí, protože tak lze dosáhnout největšího přínosu. Na otázky použití ixazomibu u silně předléčených pacientů, např. v 7. linii léčby, odpověděl, že v UK nelze režim NRd u takových pacientů použít. Umí si ale představit, že u podskupiny nemocných může být přínosem z důvodu klonálního vývoje nádorových buněk, kdy v průběhu opakovaných relapsů převažují subklony citlivé na tuto terapii. Poslední dotaz zněl, zda lze progresi MM při udržovací léčbě lenalidomidem považovat za refrakteritu na tuto léčbu. Dr. Ramasamy uvedl, že si myslí, že nikoliv, ale že je přesvědčen, že by randomizovaná studie u této populace pacientů porovnávající režimy s lenalidomidem a pomalidomidem mohla pomoci tuto otázku zodpovědět.

Graf 2. PFS při léčbě ixazomibem + lenalidomidem + dexamethasonem není u pacientů s RRMM bez refrakterity na lenalidomid ovlivněno předchozí expozicí lenalidomidu (24)



CI – interval spolehlivosti, HR – poměr rizik, mPFS – medián přežití bez progresu, PFS – přežití bez progresu

LITERATURA

1. Ninlaro. Ceny a úhrady. Dostupné na: www.prehledy.sukl.cz (navštíveno 31. 5. 2023).
2. Revlimid. Ceny a úhrady. www.prehledy.sukl.cz.
3. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. UK NCRI Haemato-oncology Clinical Studies Group. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):57-73.
4. Jackson GH, Pawlyn C, Cairns DA, et al. UK NCRI Haemato-oncology Clinical Studies Group. Optimising the value of immunomodulatory drugs during induction and maintenance in transplant ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: results from Myeloma XI, a multicentre, open-label, randomised, Phase III trial. *Br J Haematol*. 2021;192(5):853-868.
5. Lee JH, Kim SH. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Res*. 2020;55(S1):S43-S53.
6. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691-4695.
7. Nijhof IS, van de Donk NWCJ, Zweegman S, et al. Current and New Therapeutic Strategies for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: An Update. *Drugs*. 2018;78(1):19-37.
8. Orłowski RZ, Lonial S. Integration of Novel Agents into the Care of Patients with Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(22):5443-5452.
9. Baz R, Lin HM, Hui AM, et al. Development of a conceptual model to illustrate the impact of multiple myeloma and its treatment on health-related quality of life. *Support Care Cancer*. 2015;23(9):2789-2797.
10. Goodwin JA, Coleman EA, Sullivan E, et al. Personal financial effects of multiple myeloma and its treatment. *Cancer Nurs*. 2013;36(4):301-308.
11. Bahlis NJ. Darwinian evolution and tiding clones in multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(5):927-928.
12. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun*. 2014;5:2997.
13. Brioli A, Melchor L, Cavo M, et al. The impact of intra-clonal heterogeneity on the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2014;165(4):441-454.
14. Dimopoulos MA, Richardson P, Lonial S. Treatment Options for Patients With Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(7):460-473.
15. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Hemasphere*. 2021;5(2):e528.
16. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):508-517.
17. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. EHA Guidelines Committee. ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-322.
18. Kunacheewa C, Feng L, Manasanch EE, et al. Outcomes of lenalidomide retreatment with novel triplet regimens in patients with multiple myeloma progressing on lenalidomide-based maintenance therapy. *Br J Haematol*. 2021;193(3):e23-e26.
19. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-1634.
20. Mateos MV, Masszi T, Grzasko N, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. *Haematologica*. 2017;102(10):1767-1775.
21. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, et al. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. *Blood Cancer J*. 2017;7(4):e554.
22. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331.
23. Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, et al. 1703 study investigators. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. *Lancet Haematol*. 2015;2(12):e516-527.
24. Lee HC, Ramasamy K, Marco M, et al. Impact of prior treatment exposure on the effectiveness of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients treated in routine clinical practice (the INSURE study). *HemaSphere*. 2022;6:815-816.

Chcete číst aktuální články časopisu **ONKOLOGIE ON-LINE?**

Řešením je ELEKTRONICKÉ PŘEDPLATNÉ



- **www.onkologics.cz**
ČTĚTE IHNEDE v podobě listovačky či ve formátu PDF
- **bez přihlášení/předplatného** jsou články přístupné až **po 1 roce**
- **5 čísel/rok – 660 Kč** (vč. tematických příloh)

Objednávejte
v našem e-shopu →



www.solen.cz

Chlazení pokožky hlavy jako prevence alopecie při cytotoxické chemoterapii



Traumatu z vypadávání vlasů je možné se vyhnout, pokud onkologické centrum nabízí pacientům aplikaci chlazení pokožky hlavy.

Tato procedura může redukovat alopecii indukovanou chemoterapií prostřednictvím vazokonstrikce vlasových folikulů, která omezuje distribuci cytotoxických látek do těchto buněk.

Společnost Paxman poskytuje pacientům výjimečnou osvětu, podporu a rady v každém kroku procesu chlazení pokožky hlavy.

Je nutné zdůraznit, že efektivita a bezpečnost této metody mohou být variabilní a je potřeba individuální konzultace s pacientem. Více informací a doporučení najdete na našem webu <https://coldcaphaircare.com>



JEDNODUCHÉ, KONTAKTNÍ, ÚČINNÉ

Chladová terapie je považována za standardní péči v rámci chemoterapeutické léčby. Zlepšování psychosomatického stavu pacienta je při léčbě nádorových onemocnění prioritou.



65

Klinických studií



85

Abstraktů a publikací



8000+

Studovaných případů



PRO HR+,
HER2- EBC¹

PRO HR+,
HER2- MBC¹

Pro naše pacientky s vysokým rizikem*

Verzenios je **první a jediný inhibitor CKD4 & 6** s kontinuální inhibicí schválený jak **pro časný, tak metastatický HR+, HER2- karcinom prsu**.^{1, 4, 5}

Od 1. 4. 2023 je přípravek Verzenios hrazen v kombinaci s hormonální léčbou i k **adjuvantní léčbě** časných stádií HR+, HER 2- karcinomu prsu s uzlinovým postižením a vysokým rizikem recidivy.²

Verzenios ▼
abemaciclib

Zkrácený souhrn údajů o přípravku

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.** To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 úplného znění Souhrnu údajů o přípravku.

VERZENIOS 150mg; 100mg a 50mg potahované tablety*:

Verzenios (abemaciclib) je protinádorové léčivo, inhibitor cyklin-dependentních kináz 4 a 6. **Složení:** jedna potahovaná tableta obsahuje buď 150mg, 100 mg nebo 50 mg abemaciclibu (pomocná látka monohydrát laktózy). **Indikace:** Verzenios je v kombinaci s endokrinní terapií (ET) indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s časnými stádii karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory (HR+), negativního na receptor typu 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2-), s postižením uzlin a vysokým rizikem recidivy. U pre- nebo perimenopauzálních žen se má ET inhibítorem aromatázy (IA) kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH). Verzenios je indikován k léčbě žen s lokálně pokročilým nebo metastazujícím HR+/HER2- karcinomem prsu v kombinaci s IA nebo fulvestrantem (FUL), jako počáteční ET, nebo u žen, které již dostávaly dříve ET. U pre- nebo perimenopauzálních žen se má ET kombinovat s agonistou LHRH. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 150 mg dvakrát denně (2xd), každý den přibližně ve stejnou dobu. V adjuvantní léčbě se má přípravek Verzenios podávat nepřetržitě po dobu dvou let, pokud nedojde k recidivě onemocnění či výskytu nepřijatelné toxicity. V léčbě pokročilého/metastazujícího onemocnění se má přípravek se má podávat nepřetržitě, dokud trvá klinický prospěch z léčby nebo nevznikne nepřijatelná toxicita. Tableta se má spolknout celá, s jídlem nebo bez jídla, nemá se užívat s grapefruem nebo grapefruitovou šťávou. Pokud pacient/ka vyzvrací nebo vynechá dávku, má užít další dávku v plánovanou dobu a neužívat dávku navíc. Léčba některých nežádoucích účinků může vyžadovat přerušení podávání přípravku a/nebo snížení dávky na 100 mg 2xd, případně další snížení na 50 mg 2xd. Je třeba sledovat kompletní krevní obraz a hladiny ALT a AST, a to před zahájením léčby abemaciclibem, každé dva týdny během prvních dvou měsíců léčby, měsíčně po další dva měsíce a dále dle klinické indikace. Není nutná úprava dávky na základě věku a u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater. Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin se má abemaciclib podávat opatrně, za současného pečlivého sledování výskytu známek toxicity. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížit frekvenci dávkování přípravku na 1x denně. Nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku u dětí a dospívajících (<18 let). V případě předávkování se může objevit únava a průjem, je třeba poskytnout všeobecnou podpůrnou péči. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění*:** Při rozvoji neutropenie stupně 3 nebo 4 se doporučuje úprava dávky (fatální příhody u <1 % pacientek s metastazujícím onemocněním). Pacienti mají hlásit jakýkoli výskyt horečky svému lékaři. Byl hlášen vyšší výskyt infekcí (fatální příhody u <1 % pacientek s metastazujícím onemocněním). Má být sledován výskyt známek a příznaků infekcí, které mají být léčeny odpovídajícími léčebnými postupy. Bylo hlášeno intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida, má být sledován možný výskyt plicních příznaků a zahájena příslušná léčba, s případnou úpravou dávky abemaciclibu. Při ILD/pneumonitidě stupně 3 nebo 4 se má podávání abemaciclibu trvale ukončit. Byly hlášeny žilní tromboembolické příhody. Má být sledován výskyt známek a příznaků hluboké žilní trombózy a plicní embolie, které mají být léčeny odpovídajícími léčebnými postupy; může být nutná úprava dávky abemaciclibu. Byly hlášeny zvýšené hladiny ALT a AST; může být nutné upravit dávku abemaciclibu, případně trvale ukončit léčbu. Průjem je nejčastějším nežádoucím účinkem a může být spojen s dehydratací. Při prvním příznaku řídké stolice mají pacienti zahájit léčbu antidiaroidy, jako je loperamid, zvýšit perorální příjem tekutin a informovat svého lékaře. Při rozvoji průjmu ≥ stupně 2 se doporučuje úprava dávky. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti a bezpečnosti abemaciclibu u pacientů s viscerální krizí. Přípravek nemají užívat pacienti s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy. 1 tableta přípravku obsahuje méně než 1mmol sodíku. **Interakce:** Při léčbě abemaciclibem je třeba se vyvarovat podávání silných inhibitorů CYP3A4. Je-li nutné podat souběžně silné inhibitory CYP3A4, má se dávka abemaciclibu snížit a následně pečlivě sledovat toxicita. Po ukončení podávání inhibitoru CYP3A4 se má dávka abemaciclibu zvýšit na dávku podávanou před zahájením podávání inhibitoru. U pacientů léčených středně silnými nebo slabými inhibitory CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky, měl by se však pečlivě sledovat výskyt toxicity. Je třeba vyvarovat se souběžného podávání induktorů CYP3A4 (riziko snížení účinnosti abemaciclibu). Abemaciclib a jeho hlavní aktivní metabolity inhibují některé renální transportéry, může dojít k interakcím s klinicky významnými substráty těchto transportérů, např. kreatininem nebo substráty těchto transportérů s úzkým terapeutickým indexem, jako je digoxin nebo dabigatran etexilát. Nevyskytly se žádné klinicky relevantní farmakokinetické lékové interakce mezi abemaciclibem a anastrozolem, fulvestrantem, exemestanem, letrozolem nebo tamoxifenem. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Účinek abemaciclibu na fertilitu u člověka není znám. Léčba abemaciclibem se nedoporučuje během těhotenství a u žen v reprodukčním věku nepoužívajících antikoncepci. Ženy v reprodukčním věku by měly během léčby a alespoň 3 týdny po jejím ukončení používat vysoce účinnou antikoncepci. Ženám užívajícím systémové působící hormonální antikoncepci se doporučuje přidat bariérovou metodu. Pacientky užívající abemaciclib nemají kojit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Verzenios má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientům je třeba doporučit opatrnost při řízení nebo obsluze strojů, jestliže se u nich během léčby objeví únava nebo závratě. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky jsou průjem, infekce, neutropenie, leukopenie, anémie, únava, nauzea, zvracení, alopecie a snížená chuť k jídlu. U nejčastějších nežádoucích účinků se reakce stupně ≥ 3 vyskytovaly s frekvencí nižší než 5 % s výjimkou neutropenie, leukopenie a průjmu. Abemaciclib zvyšuje u pacientek kreatinin v séru (inhibitor renálních tubulárních sekrečních transportérů, bez ovlivnění glomerulární filtrace) **Balení, výdej a hrazení:** Dostupná balení po 28 potahovaných tabletách (blistry z PCTFE/PE/PVC zatavené hliníkovou fólií). Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis s preskripčním omezením a přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Podmínky pro uchovávání:** Nevýžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel registračního rozhodnutí:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Číslo registračního rozhodnutí a datum poslední revize textu:** EU/1/18/1307/001-021; 26.1.2023

Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku obdržíte na webových stránkách VPOIS spol. s r.o.: <https://www.lilly.cz/cs/produkty/vpois.aspx> nebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111.

* všimněte si prosím změn ve zkráceném souhrnu údajů o přípravku

EBC = časný karcinom prsu, MBC = metastatický karcinom prsu, CDK4 & 6 = cyklin-dependentní kinázy 4 a 6;

Vysoce rizikový EBC je v rámci EU indikace definován jako onemocnění s ≥ 4 pozitivními axilárními lymfatickými uzlinami nebo s 1-3 pozitivními axilárními lymfatickými uzlinami a alespoň jedním z následujících kritérií: velikost nádoru ≥ 5 cm nebo histologický stupeň (grade) 3. Vysoce rizikový MBC je onemocnění s charakteristikami, které by mohly znamenat horší prognózu, např. jaterní metastázy nebo jiné viscerální metastázy, TFI <36 měsíců, primární rezistence na ET, negativita na PgR a vysoký grade primárního nádoru.^{1,3}

1. Verzenios SPC <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenios/product-information-section>. 2. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0238308. 3. Di Leo A, O'Shaughnessy J, Sledge GW Jr, et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy. NPJ Breast Cancer. 2018;4:41.

4. SPC Kisqali. 5. SPC Ibrance

ELI LILLY ČR, s. r. o., Pobežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111

PP-AL-CZ-0492

Lilly