

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 předlčené 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