

Aktuality v onkologii

Srovnání pegylovaného lipozomálního doxorubicinu a karboplatiny s paklitaxelem a karboplatinou v léčbě pacientek s pozdním relapsem platina-senzitivního karcinomu ovaria

Zvaríková M.

Masarykův onkologický ústav, Brno

Celosvětově představuje karcinom ovaria šestý nejčastější druh zhoubného nádoru a sedmou nejčastější příčinu úmrtí u žen s malignitou. V době diagnózy trpí již přibližně 70 % žen pokročilou chorobou. I přes standardní léčbu zahrnující iniciační cytoreduktivní chirurgii s následnou chemoterapií většina pacientek relabuje po dosažení kompletní klinické odpovědi. Onemocnění, které odpovídá na léčbu první linie, ale zrelabuje ≥ 6 měsíců po ukončení původní léčby na bázi platiny, se považuje za platina-senzitivní. Znovupodání chemoterapie představuje důležitý aspekt celkové komplexní péče o pacientky s platina-senzitivním relapsem či recidivou karcinomu ovaria (ROC – relapsed/recurrent ovarian cancer). Platina představuje hlavní pilíř léčby a karboplatina v kombinaci s paklitaxelem (CP – carboplatin and paclitaxel) se staly standardní léčbou první linie a léčbou relapsů u pacientek s platina-senzitivním ROC. Znovupodání CP je limitováno rizikem kumulativní periferní neuropatie. Navíc se u více než 80 % pacientek objevuje alopecie 2. stupně (kompletní ztráta vlasů), která představuje další špatně tolerovaný nežádoucí účinek pro pacientky vystavené úzkosti z relapsu. Pegylovaný lipozomální doxorubicin (pegylated liposomal doxorubicin, PLD) je aktivním lékem u ROC, což prokázaly studie léčby druhé linie. **V rozsáhlé randomizované studii III. fáze u pacientek s pozdním relapsem prokázal pegylovaný lipozomální doxorubicin statisticky významně lepší**

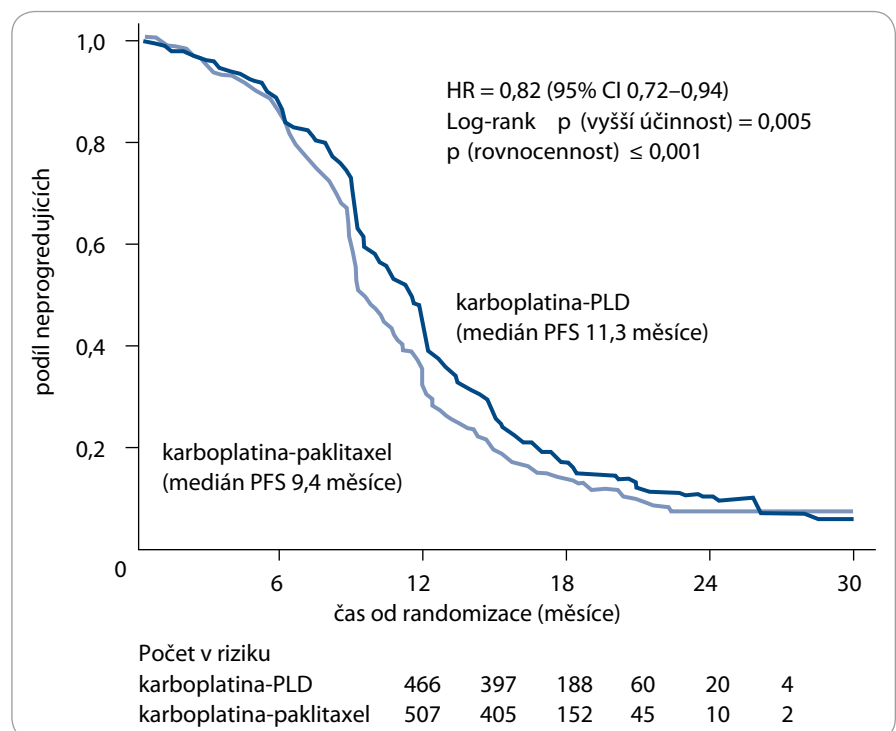
výsledky přežití ve srovnání s topotecanem: v případě pacientek s nádory senzitivními k platině PFS ($p < 0,037$) a OS ($p < 0,017$), u celého souboru byla výhoda sledována v případě OS ($p = 0,05$).

Studie CALYPSO (Caelyx in Platinum Sensitive Ovarian Patients) zahrnovala pacientky s histologicky verifikovaným karcinomem ovaria a relapsem více než 6 měsíců po první nebo druhé linii léčebných režimů s platinou nebo

Zpracováno na základě práce autorů Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E et al. J Clin Oncol 2010; 28: 3323–3329.



MUDr. Mária Zvaríková
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: zvarikova@mou.cz



Obr. 1. Přežití bez známek progresse onemocnění (PFS – progression-free survival). HR (hazard ratio), poměr rizik; PLD (pegylated liposomal doxorubicin), pegylovaný lipozomální doxorubicin. Podle [1].

taxany. Pacientky byly randomizovány ve stratifikovaných blocích **do skupiny s CD (karboplatina AUC 5 (area under the curve – plocha pod křivkou) plus pegylovaný lipozomální doxorubicin PLD 30 mg/m² každé 4 týdny nebo do skupiny s CP (karboplatina AUC 5 plus paklitaxel 175 mg/m²) každé 3 týdny** po dobu alespoň 6 cyklů. Primárním sledovaným ukazatelem bylo přežití bez známek progresse onemocnění (PFS – progression-free survival). Sekundární sledované ukazatele zahrnovaly toxicitu, kvalitu života (QOL – quality of life) a celkové přežití (OS – overall survival). Do studie bylo zařazeno celkem 976 pacientek. **Při mediánu sledování 22 měsíců bylo PFS v rameni s CD statisticky vyšší než v rameni s CP (HR 0,821; 95% CI 0,72–0,94; p = 0,005). Medián PFS byl 11,3 vs 9,4 měsíce. V této studii byl režim CD spojený s mnohem méně těžkou toxicitou než režim CP.** Režim CD byl častěji spojen se stupněm 2 a více mukozitidy (13,9 % vs 7 %), nevolnosti (35,2 % vs 24,2 %), zvracení (22,5 %

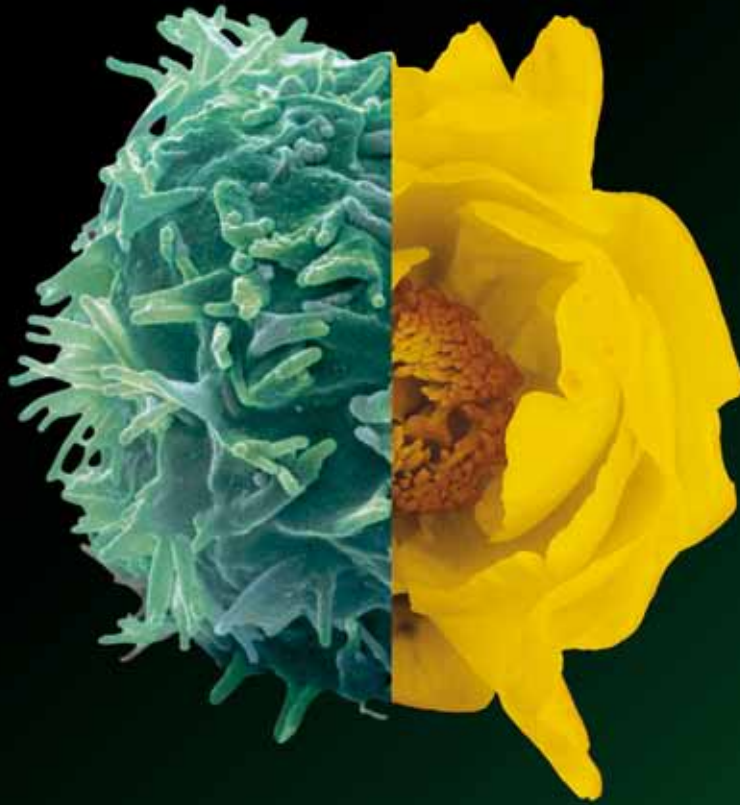
vs 15,6 %) a syndromu palmoplantární erytrodysestezie (12 % vs 2,2 %). Jednalo se ale většinou o krátkodobé a zvládnutelné komplikace. Naopak rameno s CP bylo spojeno s několika potenciálně dlouhotrvajícími toxicitami, včetně mnohem větší ztráty vlasů (83,6 % vs 7 % v rameni s CD) a neuropatie 2. stupně a výše (26,9 % vs 4,9 % v rameni s CD), což odpovídá údajům v literatuře. Navíc u pacientek léčených s CP byl pozorován vyšší výskyt dlouhotrvající reziduální neuropatie během sledování v období bez progresse, což odpovídá nálezům jiných. Nutno podotknout, že populace zahrnutá v této studii neměla žádnou předcházející neuropatii 2. stupně a výše. Myelosuprese v souvislosti s oběma těmito režimy neměla častější klinické následky ani přes vyšší výskyt trombocytopenie stupně 3–4 v rameni s CD (15,9 % vs 6,2 %) a vyšší výskyt neutropenie v rameni s CP (45,7 % vs 35,2 %). Kromě neuropatie bylo rameno s CP spojeno s vysokým výskytem hypersenzitivních reakcí na karbo-

platinu (hypersensitivity reaction, HSR) ve srovnání s CD (stupeň ≥ 2 : 18,8 % vs 5,6 %; $p < 0,001$).

Závěry studie CALYPSO prokazují vyšší terapeutický index v případě CD ve srovnání se současnou standardní léčbou, CP, v léčbě žen s platina-senzitivním ROC. **V této největší randomizované studii fáze III u ROC představuje CD více efektivní a méně toxickou alternativu současné standardní léčby u pacientek, které relabují více než 6 měsíců po chemoterapii na bázi platiny.**

Literatura

1. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3323–3329.
2. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3312–3322.
3. Gordon AN, Tonda M, Sun S et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95(1): 1–8.



Tyverb®
nyní i v první linii

Tyverb® (lapatinib) v kombinaci s letrozolem v 1. linii léčby HR+ / ErbB2+ metastatického karcinomu prsu¹

Tyverb®

lapatinib

Inhibice receptorů uvnitř buňky je nadějí pro život

Reference:

1. Souhm údajů o přípravku Tyverb®, GlaxoSmithKline, 2011

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: TYVERB 250 mg, potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Lapatinibum ditosylatum monohydricum v množství odpovídajícím 250 mg lapatinibu. **INDIKACE:** K léčbě pacientů s karcinomem prsu, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (ErbB2): V kombinaci s kapecitabinem k léčbě pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musí zahrnovat antracykliny a taxany, a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění. V kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě žen po menopauze s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, u kterých se neuvažuje o chemoterapii. Pacientky zařazené do registrační studie nebyly dříve léčeny trastuzumabem nebo inhibítorem aromatázy. **DÁVKOVÁNÍ:** Kombinace Tyverb/kapecitabin: Přípravek Tyverb v dávce 1250 mg (tj. 5 tablet) 1x denně. Kapecitabin v dávce 2000 mg/m²/den, ve 2 dávkách po 12 hodinách ve dnech 1–14 v průběhu 21denního cyklu. Kapecitabin se užívá s jídlem nebo během 30 minut po jídle. Kombinace Tyverb/inhibitor aromatázy: Přípravek Tyverb v dávce 1500 mg denně (tj. 6 tablet) 1x denně. Dávkování letrozolu viz příslušné SPC. Léčba přípravkem Tyverb se má přerušit u pacientů s příznaky snížené ejekční frakce levé srdeční komory st. 3, intersticiální plicní nemocí st. 3 a u jiné toxicity od st. 2 se má také zvážit přerušování či ukončení. Opětovné nasazení viz SPC. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** U pacientů s mírným až středně závažným poškozením ledvin není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin se doporučuje opatrnost, nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku. U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater by měl být lék podáván se zvýšenou opatrností. Pokud dojde k závažným změnám jaterních funkcí, má být léčba ukončena. Podávání dětem se nedoporučuje. U pacientů starších 65 let jsou k dispozici pouze

omezené údaje o podávání přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Hlášený případy snížené ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF). Před zahájením léčby je třeba se ujistit, že LVEF pacienta je v rozmezí stanovených norm. hodnot a během léčby je třeba je kontrolovat. Hlášená úmrtí neměla jasnou souvislost s léčbou. Pozorováno prodloužení intervalu QTc. Doporučeno vyšetřit QT (EKG) před léčbou a dále sledovat. Doporučeno sledovat příznaky plicní toxicity: dušnost, kašel a horečku. Pulmonární toxicita může vést ke vzduku respiračního selhání. Hlášená úmrtí neměla jasnou souvislost s přípravkem Tyverb. Opatrnost je nezbytná u pacientů se středně až závažnou poruchou funkce jater a závažnou poruchou funkce ledvin. Transaminázy, bilirubin a ALP mají být zhodnoceny před léčbou a dále se doporučuje kontrolovat je měsíčně nebo podle potřeby. Pacienti by měli být informováni o riziku hepatotoxicity. Hlášen byl průjem, včetně těžkého, následkem závažné dehydratace zaznamenané i několik případů akutního renálního selhání. Doporučeno zaznamenat břišní symptomatologii před léčbou a poučit pacienty, že mají lékaře neprodleně informovat o střevních potížích. Důležitá je preventivní léčba průjmu pomocí antiidiarhoik. **INTERAKCE:** Je třeba se vyhnout podávání přípravku Tyverb se silnými inhibitory a induktory CYP3A4. S opatrností podávat se středně silně působícími inhibitory CYP3A4. Tyverb je substrátem pro Pgp a BCRP. Grapefruitová šťáva a látky zvyšující pH žaludku se nemají podávat současně s přípravkem Tyverb. **Inhibitory protonové pumpy zvyšují expozici lapatinibu.** Současné podání s irinotekanem (ve FOLFIRI) mělo za následek zhruba 40% nárůst AUC aktivního metabolitu irinotekanu. Při užívání přípravku Tyverb v kombinaci s paklitaxelem (175 mg/m² každé tři týdny) je možná těžká neutropenie s průjmem. Současné podávání přípravku Tyverb s kapecitabinem, letrozolem nebo trastuzumabem neovlivňovalo významně farmakokinetiku těchto látek (nebo metabolitů kapecitabinu) ani lapatinibu. **TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Potenciální riziko pro

člověka není známo. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Tyverb se nemá v těhotenství podávat, pokud to není nezbytně nutné. Ženy v reprodukčním věku musí být upozorněny na nutnost používání účinné antikoncepce v průběhu léčby. U kojících žen, které jsou léčeny přípravkem Tyverb, musí být kojení ukončeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY: Velmi časté:** průjem, nauzea a zvracení, palmární-plantární erytrodysestázie (PPE) a vyrážka, akneiformní dermatitida. Incidence PPE ve skupině užívající přípravku Tyverb s kapecitabinem podobná incidenci ve skupině se samotným kapecitabinem, dále dyspepsie, zácpa, bolesti břicha, anorexie, suchá kůže, stomatitida, záněty sliznic, zarudnutí kůže, alopecie, pruritus, bolesti končetin, zad, nespavost, únava, astenie. **Časté:** snížení ejekční frakce levé srdeční komory (1 %), bolesti hlavy, hyperbilirubinémie, hepatotoxicita, změny nehtů, paronychia, zácpa. **Méně časté:** Intersticiální plicní nemoc, epistaxe, kašel, dyspnoe. **Vzácné:** Hypersenzitivní reakce, anafylaxe. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor proteinkinázy, skupina: ATC kód: L01XE07, inhibitor tyrozinkinázových receptorů ErbB1 a ErbB2. **UCHOVÁVÁNÍ:** Při teplotě do 30 °C. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ:** V blistru nebo lahvičce po 70, 84 nebo 140 tabletách. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Ltd., Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie. **REG. Č.:** EU/1/07/440/001-003. **REGISTRACE:** 10. 6. 2008. **REVIZE TEXTU:** 23. 5. 2011. **DOSTUPNOST:** Lék je vázán na lékařský předpis, v kombinaci s kapecitabinem je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V kombinaci s letrozolem není léčba z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud hrazena. Před použitím léku si prosím přečtěte úplný Souhrn údajů o přípravku nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o. SPC je platné ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 6. 2011. **GlaxoSmithKline s.r.o.,** Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Tel: 222 001 111, fax 222 001 444, e-mail: gsk.czmail@gsk.com, www.GSKOncology.com