

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Triple negativní karcinom prsu

Thiazolidinediones Regulate the Level of ABC Transporters Expression on Lung Cancer Cells

Možná úskalí léčby ipilimumabem u maligního melanomu – kazuistika



Slovenská
onkologická
spoločnosť

Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO,
SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 28 | 2015 | číslo **6**

Prokázaná účinnost v 1. linii léčby

pacientů s NSCLC jiného typu než predominantně dlaždicobuněčného
v kombinaci s režimem obsahujícím platinu...¹



AVASTIN® 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku - Základní informace o přípravku

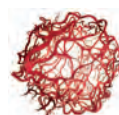
Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/04/300/001-002. **Indikace:** Bevacizumab je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta v kombinaci chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu. Bevacizumab v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Pacienti, kteří byli v posledních 12 měsících léčeni režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání nemají být léčeni kombinací Avastin + kapecitabin. Bevacizumab přidaný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekabilním pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk. Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě dospělých pacientů s pokročilým (stádia III B, III C a IV dle klasifikace FIGO) epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem je indikován k léčbě dospělých pacientů s první rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice citlivého na platinu, kteří nebyli dosud léčeni bevacizumabem nebo jiným inhibítozem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem, topotekánem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem je indikován k léčbě dospělých pacientů s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině, kteří nebyli léčeni více než dvěma předchozími režimy chemoterapie a kteří nebyli dosud léčeni bevacizumabem nebo jiným inhibítozem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou nebo alternativně, u pacientek, kterým nemůže být podána léčba platinou, s paklitaxelem a topotekánem, je indikován k léčbě dospělých pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. Těhotenství. **Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominální zánětlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (byly hlášeny případy závažných komplikací při hojení ran, včetně anastomotických komplikací, končící úmrtím), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulantů k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. V ojedinělých případech riziko vzniku reakce na infuzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí účinky (některé z nich se jeví jako závažné) byly hlášeny při užití v neregistrovaném nitroočním podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinib malátu byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anemie (MAHA). Monoklonální protilátky proti EGFR nemají být podávány k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu v kombinaci s režimem chemoterapie zahrnujícím bevacizumab. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky – gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie, osteonekróza čelistí. Nejčastější nežádoucí účinky – astenie, průjem, dysfonie, nevolnost a jiné nespecifikované bolesti, selhání vaječníků, ve většině případů reversibilní. **Dávkování a způsob podání** – Obecná doporučení: První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočasně pozastavena. Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy: Viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1x 100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1x 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chrňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 22. 10. 2015.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Podmínky úhrady viz www.SUKL.cz

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Avastin (datum poslední revize textu 22. 10. 2015)



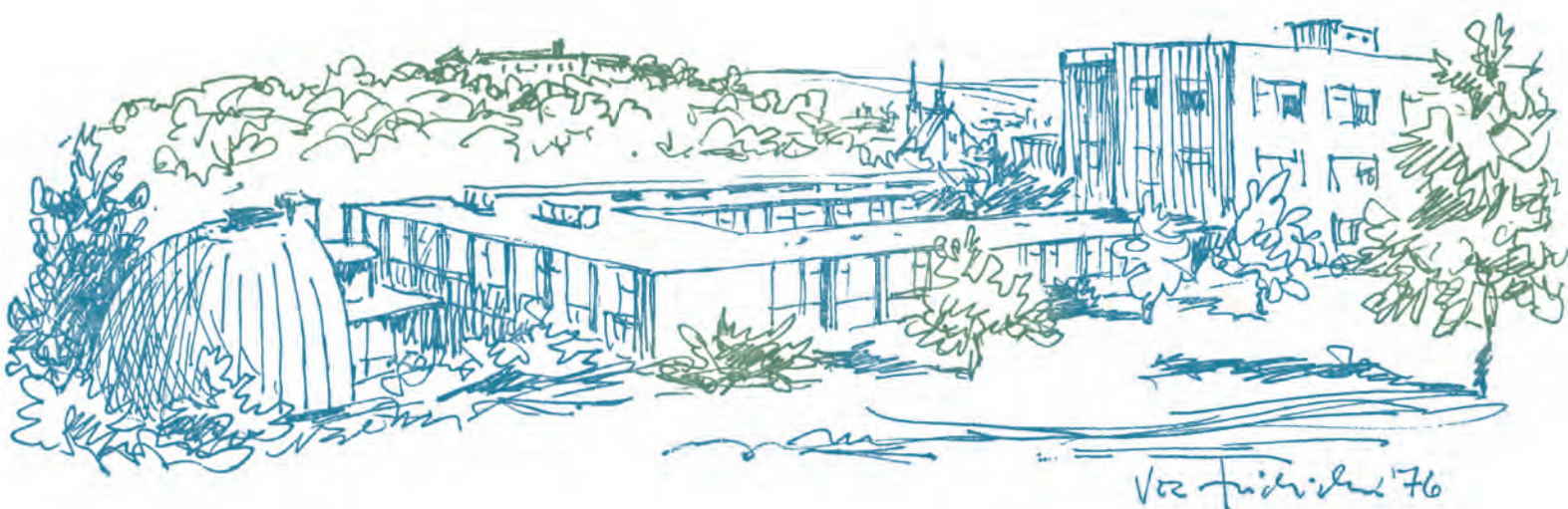
AVASTIN®
bevacizumab



27. – 29. dubna 2016 | Veletrhy Brno

XL BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

XXX KONFERENCE PRO NELEKAŘSKÉ
ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY



www.onkologickedny.cz

MOU
OO **LET**
1935-2015

XL BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

XXX

KONFERENCE PRO NELÉKAŘSKÉ ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

27.–29. DUBNA 2016 | VELETRHY BRNO

se v roce 2016 těší na Vaši účast!

Přihlaste Vaše sdělení do těchto sekcí:

Onkologická prevence a screening
Organizace a financování zdravotní péče
Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika
Vzdělávání, kvalita, bezpečnost a právní otázky v onkologické praxi
Diagnostické metody v onkologii
Radiointervenční metody
Radioterapie
Onkochirurgie
Rekonstrukční chirurgie
Systémová protinádorová léčba
Imuno-onkologie
Lokální aplikace protinádorových léčiv a vakcín
Nežádoucí účinky protinádorové léčby
Paliativní péče, podpůrná a symptomatická léčba
Integrativní přístupy v onkologii
Nutriční podpora v onkologii
Ošetrovatelská péče a rehabilitace
Psychosociální péče
Pacientské organizace a spolupráce s veřejností

Základní a aplikovaný výzkum v onkologii
Vývoj nových léčiv, farmakoekonomika, klinická farmacie v onkologii
Nádory prsu
Nádory kůže a maligní melanom
Nádory jícnu a žaludku
Nádory tlustého střeva a konečníku
Nádory slinivky, jater a žlučových cest
Neuroendokrinní a endokrinní tumory
Sarkomy
Nádory hlavy a krku
Nádory plic, průdušek a pleury
Gynekologická onkologie
Uroonkologie
Nádory nervového systému
Hematoonkologie
Hereditární nádorové syndromy
Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých
Jiné malignity (ostatní, jinde nezařaditelné malignity)
Varia (ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)

**Poslední termín k registraci aktivní účasti a zaslání abstrakt příspěvků je
20. 2. 2016.**

Připravujeme pro Vás zajímavý odborný a doprovodný program, včetně několika soutěží!

Soutěž o nejlepší přednášku BOD – Soutěž o nejlepší přednášku KNZP – Soutěž o nejzajímavější kazuistiku –
To nejlepší z onkologického výzkumu – Soutěž o nejlepší posterové sdělení

Program BOD a KNZP bude opět dostupný pomocí mobilní aplikace SmartCongress 2016.

**Podrobnější informace budou k dispozici v lednu 2016
na www.onkologickedny.cz**

Poznamenejte si!

Místo a datum konání: Veletrhy Brno, 27.–29. dubna 2016.

Registrace je možná pouze elektronicky a bude zahájena v lednu 2016.

Dotazy: bod@mou.cz

prof. MUDr. Aleš Rejthar, CSc. (30. 6. 1938–16. 10. 2015)

*Exegi monumentum aere perennius
regalique situ pyramidum altius,
quod non imber edax, non Aquilo impotens
possit diruere aut innumerabilis.*

Q. Horatius Flaccus

Vážení čtenáři,
na tomto místě mi dovoluji krátkou vzpomínku na mého předchůdce, který svým dlouholetým působením, ať již jako člen redakční rady nebo vedoucí redaktor, nesmazatelně ovlivnil podobu a kvalitu časopisu *Klinická onkologie*.

S prof. Rejtharem jsem se pravidelně setkával již od svého nástupu do onkologického ústavu, kdy na mne vždy působil jako autorita nejen v onkopatologii, ale i v dalších odborných i neoborných tématech a současně jako nesmírně vitální a energická osobnost.

K mnohem bližšímu setkávání pak začalo docházet poté, co jsme se sešli ve výkonné redakční radě našeho časopisu. Tyto začátky byly pro mne poměrně složité, spoustu věcí jsem se musel učit za chodu, a ten, kdo mi byl

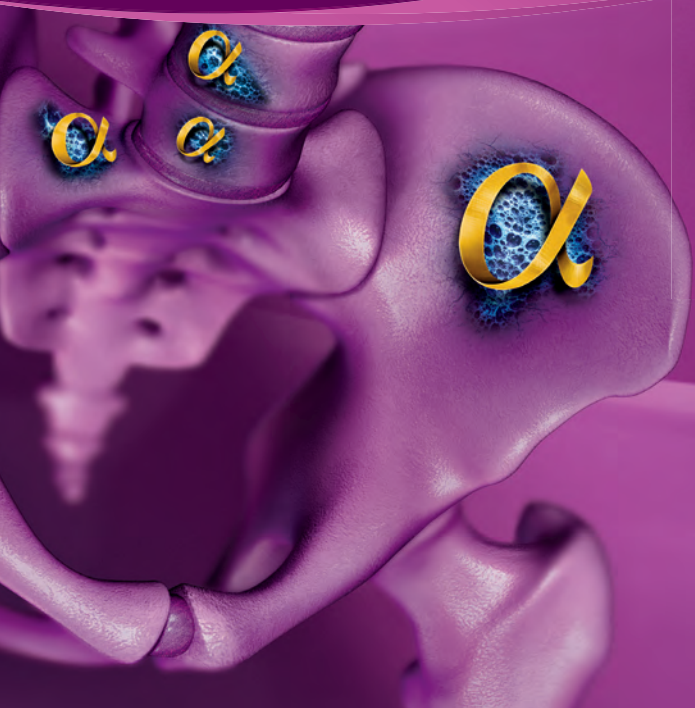
vždy schopen pomoci a poradit, byl právě prof. Rejthar. Vydávání časopisu v té době probíhalo za výrazně méně komfortních podmínek než nyní. Problémem bylo mnohdy i samotné naplnění čísla, obecně v této době byla menší ochota autorů něco psát a současně *Klinická onkologie* nebyla dostatečně atraktivní. V této situaci dovedl prof. Rejthar vždy nějakým způsobem zasáhnout a přispět ke zdaru. Není tajemstvím, že tehdejší vedení onkologického ústavu s ním bylo v antagonistickém vztahu, který nakonec vyústil v jeho odchod na jiné pracoviště. Práce v redakční radě tak získala určitý nádech ilegální činnosti, včetně jistých pokusů o její narušení. Bez ohledu na mnohá provizoria se postupně dařilo zlepšovat jak úroveň práce v redakci samotné, tak i celkovou úroveň časopisu. Byl to

právě a především prof. Rejthar, který nejenže dokázal vše uřídit, ale současně udržet velmi příjemnou a motivující atmosféru.

Jeho optimismus byl vždy nezdolný, což se až podivuhodným způsobem ukázalo v posledních letech, kdy – ač vážně nemocen a jasně zpraven o prognóze – se do poslední chvíle aktivně účastnil práce v redakci a plánoval další činnost. O jeho nezdolnosti svědčí i fakt, že jedinou schůzkou výkonné redakční rady, na které nebyl přítomen, byla den před tím, než nás dostihla smutná zpráva.

Náš časopis již bude vždy ovlivněn jeho osobností a udržení a zlepšování jeho úrovně bude pro nás nejlepším způsobem, jak uctít jeho památku.

*doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
vedoucí redaktor časopisu*



Pacientům s mCRPC Xofigo[®] prodlužuje celkové přežití cílenou léčbou kostních metastáz¹

Xofigo[®] vs. placebo:

- Signifikantně prodlužuje celkové přežití o 3,6 měsíce
- Signifikantně oddaluje výskyt první symptomatické skeletální příhody o 5,8 měsíce
- Nižší výskyt nežádoucích účinků než placebo

Xofigo[®] je indikováno pro léčbu kostních metastáz u pacientů s kastrací rezistentním karcinomem prostaty, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz.²

Reference:

1. Parker C, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369(3):213–23.
2. Xofigo[®] SPC.

Zkrácený souhrn údajů o přípravku Xofigo[®]

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Obchodní název léčivého přípravku:** Xofigo 1000 kBq/ml injekční roztok. **Mezinárodní nechráněný název účinné látky:** Radium-223 dichloridum. **Schválené indikace pro použití:** Přípravek Xofigo je indikován k léčbě dospělých mužů s kastrací rezistentním karcinomem prostaty, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz. **Kontraindikace:** Pro podání přípravku Xofigo neexistují žádné známé kontraindikace. **Klinicky významná varování a upozornění pro použití:** **Suprese kostní dřeně:** U pacientů léčených přípravkem Xofigo byla hlášena suprese kostní dřeně, proto musí být na počátku léčby a před každou dávkou přípravku Xofigo provedeno hematologické vyšetření pacientů. Před prvním podáním přípravku by měl být absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a hemoglobin $\geq 10,0$ g/dl. Před následným podáním by měl být ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a trombocytů $\geq 50 \times 10^9/l$. Pokud nedojde k obnovení těchto hodnot během 6 týdnů po posledním podání přípravku Xofigo u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou nebyly hodnoceny. Vzhledem k tomu, že se přípravek Xofigo vylučuje stolicí, může radiace způsobit zhoršení akutního zánětlivého střevního onemocnění. Pacientům s akutním onemocněním střev by měl být přípravek Xofigo podán pouze po pečlivém vyhodnocení poměru přínos/riziko. **Komprese míchy:** U pacientů s neléčenou hroící nebo přítomnou kompresí míchy by měla být léčba pomocí standardní péče, jak je klinicky indikována, dokončena před zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Xofigo. **Fraktury kostí:** U pacientů s frakturami kostí by měla být před zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Xofigo provedena ortopedická stabilizace fraktur. **Osteonekróza čelisti:** U pacientů léčených bisfosfonáty a přípravkem Xofigo nelze vyloučit zvýšené riziko vzniku osteonekrózy čelisti. **Sekundární maligní nádory:** Přípravek Xofigo přispívá k celkové dlouhodobé kumulativní radiační expozici u pacienta, která může být spojena se zvýšeným rizikem rakoviny a vrozených defektů. Zejména může být zvýšené riziko osteosarkomu,

myelodysplastického syndromu a leukémie. V klinických studiích při sledování po dobu až tří let nebyly hlášeny žádné případy rakoviny vyvolané přípravkem Xofigo. **Pomocné látky se známým účinkem:** V závislosti na podaném objemu může tento léčivý přípravek obsahovat až 2,35 mmol (54 mg) sodíku v jedné dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku. **Klinicky významné nežádoucí příhody a interakce:** Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky ($\geq 10\%$) u pacientů léčených přípravkem Xofigo byly průjem, nevolnost, zvracení a trombocytopenie. Nejzávažnější nežádoucí účinky byly trombocytopenie a neutropenie. Protože nemůže být vyloučena interakce s vápníkem a fosfáty, podávání přípravků s těmito látkami a/nebo vitamínem D by mělo být několik dnů před zahájením léčby přípravkem Xofigo přerušeno. Souběžná chemoterapie s přípravkem Xofigo může mít aditivní účinky na supresi kostní dřeně. Úplnou informaci o bezpečnosti přípravku naleznete v SPC přípravku. **Dostupné lékové formy:** Injekční roztok. Jedna injekční lahvička obsahuje 6 ml roztoku (6,0 MBq radia-223 dichloridu k referenčnímu datu). **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Xofigo je podáván v dávce o aktivitě 50 kBq na kilogram tělesné hmotnosti ve 4 týdenních intervalech. Je podáváno 6 injekcí přípravku Xofigo. Přípravek Xofigo je určen pro intravenózní podání. Musí být podán pomalou injekcí (obvykle do 1 minuty). Intravenózní sonda nebo kanyla musí být před a po aplikaci injekce přípravku Xofigo propláchnuta isotonickým roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) určeným pro injekční podání. **Klinicky významná možnost vzniku závislosti na léku:** Není známo, že by přípravek Xofigo vyvolával závislost na léku. **Odkaz na speciální skupiny pacientů:** Přípravek Xofigo není indikován u žen. Přípravek Xofigo nemá být používán u žen, které jsou nebo mohou být těhotné nebo u kojících žen. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Manipulace s přípravkem Xofigo by měla být prováděna tak, aby odpovídala jak požadavkům na radiační bezpečnost, tak požadavkům na farmaceutickou kvalitu. Příjem, uchování, používání, manipulace a likvidace radiofarmak podléhají předpisům a/nebo příslušným povolením kompetentního úředního orgánu a měla být přijímána, používána a podávána pouze oprávněnými osobami v určených klinických podmínkách. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlín, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/13/873/001. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchování přípravku Xofigo by mělo být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky. **Poslední revize SPC:** 22. 1. 2015. **Další informace získáte na adrese:** Bayer, s. r. o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, tel.: 266 101 111, fax: 266 101 957, www.bayer.cz. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. L.CZ.SM.03.2015.0224



Science For A
Better Life

Obsah | Contents

Editorial	397
PŘEHLEDY REVIEWS	
Triple negativní karcinom prsu Triple Negative Breast Cancer Navrátil J., Fabian P., Palácová M., Petráková K., Vyzula R., Svoboda M.	405
Imunoterapie v prevenci a léčbě karcinomu prsu Immunotherapy for the Prevention and Treatment of Breast Cancer Svoboda M., Navrátil J., Slabý O.	416
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Psychologické aspekty nitrožilní léčby v onkologii a tolerance dlouhodobých žilních vstupů Psychological Aspects of Intravenous Treatment in Oncology and Permanent Venous Access Devices Tolerance Jokl J., Slováčková K., Maňásek V., Maňásek V.	426
Thiazolidinediones Regulate the Level of ABC Transporters Expression on Lung Cancer Cells Thiazolidindiony ovlivňují úroveň exprese ABC transportérů na buňkách karcinomu plic Konieczna A., V Novakova V., Medalova J., Erceg S., Klabusay M.	431
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Případ pozdně diagnostikovaného akrolentiginózního melanomu A Case of Delayed Diagnosis of Acral Lentiginous Melanoma Gottvaldová M., Jedličková H., Poprach A., Vašků V.	439
Možná úskalí léčby ipilimumabem u maligního melanomu – kazuistika Possible Pitfalls of Ipilimumab Therapy in Malignant Melanoma – a Case Report Kopecký J., Kubeček O., Gabalec F., Hoffmann P., Sviliš I.	444
AKTUALITY V ONKOLOGII ONCOLOGY HIGHLIGHTS	
Domácí parenterální výživa v onkologii Díl 6 – Síť center domácí parenterální výživy a péče o onkologické pacienty Novák F., Meisnerová E.	450
Studie RADIANT-4 – trojnásobné prodloužení doby do progresu u plicních a gastrointestinálních neuroendokrinních nádorů Kulhavý J.	455
Celkové přežití u nemalobuněčného karcinomu plic – přenos poznatků ze studií do praxe Srbová E.	458

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU REPORTS FROM THE LITERATURE	462
DOPISY REDAKCI LETTERS TO THE EDITOR	464
PERSONALIA PERSONAL NEWS	
Prof. MUDr. Aleš Rejthar, CSc. (1938–2015) Nenutil R.	467
RŮZNÉ VARIOUS	
Onkologie v obrazech Kolizní duplicitní nádory Fabian P.	469

Bezplatná distribuce časopisu členům České onkologické společnosti České lékařské společnosti
Jana Evangelisty Purkyně je uskutečněna za podpory společnosti



Mám rakovinu vaječníku.
OTESTUJTE MĚ
na BRCAm.

ZAČNĚTE MĚ LÉČIT
přípravkem Lynparza (olaparib).

Lynparza, jako udržovací léčba, prokázala významné prodloužení PFS (11,2 vs. 4,3 měs.; HR = 0,18; 95 % IS 0,10–0,31; P < 0,00001) u pacientek s relabujícím karcinomem vaječníku s BRCA mutací citlivým na léčbu platinou.*

Otestujte každou svou pacientku s karcinomem vaječníku* na přítomnost mutace BRCA a najděte tu, která bude mít užitek z léčby přípravkem Lynparza.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU LYNPARZA®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje olaparibum 50 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientek s relabujícím high grade serózním epitelálním karcinomem vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním s mutací BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou) citlivým na léčbu platinou, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplně nebo částečně) na chemoterapii založenou na platině. **Dávkování a způsob podání:** Přítomnost mutace genu (buď zárodečná nebo v nádoru) náchylnosti k rakovině prsu (BRCA) musí být u pacientky potvrzena před zahájením léčby přípravkem Lynparza. Doporučená dávka přípravku Lynparza je 400 mg (osm tobolek) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 800 mg. Léčba má být zahájena nejpozději 8 týdnů po podání poslední dávky režimu s deriváty platiny. V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem nebo anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování. Doporučuje se snížit dávkování na 200 mg 2× denně. Pokud je potřeba výsledné dávkování ještě snížit, může být zváženo snížení na 100 mg 2× denně. Přípravek Lynparza je určen k perorálnímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení v průběhu léčby a 1 měsíc po podání poslední dávky. **Zvláštní upozornění:** Hematologická toxicita: Pokud se rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krevní transfuze, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a mělo by být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML): Pokud je v průběhu léčby přípravkem Lynparza potvrzen rozvoj MDS a/nebo AML, pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena. Léčba přípravkem Lynparza má být přerušena v případě, že je doporučeno nasadit další protinádorovou léčbu. Přípravek Lynparza se nemá podávat v kombinaci s jinou protinádorovou léčbou. **Pneumonitida:** Pokud se u pacientek objeví nové nebo se zhorší stávající respirační příznaky, jako například dušnost, kašel a horečka, nebo se objeví abnormality na radiologických snímcích, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka by měla být okamžitě vyšetřena. Pokud je pneumonitida potvrzena, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena. **Embryofetální toxicita:** Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP), může olaparib podávaný těhotným ženám způsobit poškození plodu. **Interakce:** Je třeba se vyhnout současnému užívání olaparibu a silných induktorů nebo inhibitorů CYP3A. V případě, že pacientka, která užívá olaparib, má být léčena inhibitory CYP3A nebo inhibitory P-gp, je třeba pečlivě monitorovat nežádoucí účinky olaparibu a doporučuje se korigovat tyto nežádoucí účinky snížením dávky. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Lynparza se nesmí podávat v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku, které neužívají spolehlivou antikoncepci v průběhu léčby a dále ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza. Přípravek Lynparza je kontraindikován v průběhu kojení a ještě 1 měsíc po podání poslední dávky. **Nežádoucí účinky:** Monoterapie olaparibem byla provázána nežádoucími účinky nejčastěji mírné nebo střední závažnosti, které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. Nejčastější pozorovanými nežádoucími účinky v klinických studiích u pacientek užívajících monoterapii olaparibem (≥ 10 %) byly nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, únava, bolesti hlavy, poruchy chuti, snížená chuť k jídlu, závratě, anémie, neutropenie, lymfopenie, zvýšení středního objemu erytrocytů a zvýšený kreatinin. **Zvláštní populace:** Přípravek Lynparza může být podáván pacientkám s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu > 50 ml/min), ale o použití u pacientek se středně těžkou (clearance kreatininu < 50 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce (clearance kreatininu < 30 ml/min) jsou omezené údaje. Použití přípravku Lynparza u pacientek s poruchou funkce jater (hladina sérového bilirubinu > 1,5krát vyšší než horní hranice normálních hodnot) není doporučeno. Populační analýza dostupných dat neodhalila žádné údaje, že by hmotnost pacientky ovlivňovala plazmatické koncentrace olaparibu, a neprokázala vztah mezi plazmatickými koncentracemi olaparibu a věkem pacientky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Balení přípravku:** Plastová HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 112 tvrdých tobolek. Balení obsahuje 448 tobolek (4 lahvičky po 112 tobolekách). **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/959/001. **Datum revize textu SPC:** 16. 12. 2014. **Referenční číslo dokumentu:** 16122014APL_V1.

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. 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., Jinonice 921, 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/>.

Registovaná ochranná známka LYNPARZA je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2015

* high-grade serózní epitelální karcinom vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneální

Literatura:

1. Ledermann J et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology [online]. 2014, vol. 15, issue 8, s. 852–861 [cit. 2015-04-03]. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.

Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

- Původní práce
- Přehled
- Kazuistika

Podmínky soutěže:

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny práce publikované v roce 2015.
2. Práce budou hodnoceny členy redakční rady.
3. Hlavními kritérii hodnocení budou odborná úroveň, originalita a přínos zveřejněných údajů.
4. Výsledky soutěže budou vyhlášeny v časopise Klinická onkologie 1/2016.

Nejlepší práce z každé kategorie bude oceněna částkou 10 000 Kč.

Instrukce pro autory naleznete na internetových stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP www.linkos.cz nebo na stránkách www.klinickaonkologie.cz. Dotazy můžete zasílat na adresu klinickaonkologie@mou.cz a své příspěvky vkládat do redakčního systému časopisu Klinická onkologie <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>.

Proč publikovat v časopise Klinická onkologie?

Vaše práce budou dohledatelné ve 4 renomovaných světových bibliografických databázích MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, Index Copernicus a tuzemské databázi Bibliographia medica chechoslovaca.

Vaše práce budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro habitační a profesorské řízení.

Vaše práce budou čteny. Časopis Klinická onkologie patří k nejčtenějším onkologickým časopisům!

Partner:



stabilní partner v léčbě neuroendokrinních a urologických malignit



Somatuline® autogel® 120 mg



Diphereline® S.R. 11,25 mg

HEXVIX®

Votrient (pazopanib) je indikován k léčbě renálního karcinomu v 1. linii, nebo ve 2. linii po cytokinech.¹



- Účinnost a bezpečnost přípravku Votrient v 1. linii byla konzistentně prokázána ve studiích fáze III s mediánem PFS 11,1 měs.², resp. 8,4 měs.³ a mediánem OS 28,3 měs.⁴
- Bezpečnostní profil pazopanibu je odlišný od sunitinibu³
- Votrient byl preferován pacienty před sunitinibem v 70 vs. 22 % (P < 0,001)⁵

ZKŘÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

VOTRIENT 200 mg, potahované tablety VOTRIENT 400 mg, potahované tablety

Složení: Pazopanibum 200 mg, Pazopanibum 400 mg. **Indikace:** Přípravek Votrient je indikován u dospělých k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokyiny pro pokročilé onemocnění. Votrient je indikován k léčbě dospělých pacientů s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání, kteří podstoupili chemoterapii pro metastazující onemocnění nebo u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění během 12 měsíců po (neo)adjuvantní terapii. **Dávkování:** Doporučená dávka pazopanibu u obou indikací je 800 mg jednou denně. Dávka se upravuje postupným přidáváním 200 mg podle individuální snášenlivosti. **Speciální skupiny pacientů:** U poruchy renálních funkcí u pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min (0,5 ml/s) je třeba věnovat zvýšenou pozornost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je doporučeno podávat léčbu pazopanibem v dávce 800 mg, event. podle transamináz a hladin sérového bilirubinu dávku sníženou na 200 mg viz SPC. Přísnější kritérium se vztahuje na pacienty, u kterých dochází k současnému zvýšení transamináz a bilirubinu během léčby, viz. SPC (výjma Gilbertova sy.). Současné užívání pazopanibu a simvastatinu (statinů) zvyšuje riziko zvýšení hladin ALT a má probíhat s opatrností a za pečlivého monitorování. Pazopanib se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí. Přípravek nemá být podáván dětem mladším 2 let. O použití pazopanibu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká porucha jaterních funkcí. **Zvláštní upozornění/opatření:** Byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně případů končících úmrtím). V klinických studiích s pazopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových transamináz ALT, AST, většinou izolované bez zvýšení alkalické fosfatázy nebo bilirubinu, s větším rizikem u starších 60 let. Jaterní testy je třeba provést před zahájením léčby, ve 3., 5., 7. a 9. týdně léčby, dále ve 3. a ve 4. měsíci a s doporučením pokračovat v jejich pravidelném monitorování i po 4. měsíci. V klinických studiích s pazopanibem se objevily případy hypertenze, prodloužení QT intervalu a torsade de pointes. Doporučuje se provést úvodní a pravidelné monitorování EKG a hladiny elektrolytů. Pazopanib má být podáván pacientům s rizikem gastrointestinální perforace nebo vzniku píštělí s opatrností. V klinických studiích s pazopanibem byly zaznamenány případy hypotyreózy, proteinurie a kožních infekcí. V souvislosti s užíváním pazopanibu byla vzácně hlášena intersticiální plicní nemoc (ILD)/pneumonitida. Přípravek nemá být podáván pediatrickým pacientům mladším než 2 roky. **Interakce:** Vzhledem k riziku zvýšení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžné léčby silnými inhibitory CYP3A4, glykoproteinem P (P-gp) nebo BCRP. V nezbytných případech souběžné léčby se silnými inhibitory CYP3A4 by se měl pazopanib podávat ve snížené dávce 400 mg denně. Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat podávání induktorů CYP3A4 nebo inhibitorů protonové pumpy (esomeprazol) viz SPC. Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností. V průběhu léčby pazopanibem se nesmí pít grapefruitový džus.

Těhotenství a kojení: Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Možné riziko pro člověka není známo. Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Ženy ve fertilním věku by měly být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem užívaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se otěhotnění. V průběhu léčby pazopanibem by mělo být kojení přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky: snížení chuti k jídlu, průjem, změna barvy vlasů a kůže, hypertenze, nauzea, únava, anorexie, zvracení, dysgeuzie, zvýšení hladiny ALT, AST a bolesti břicha. Časté nežádoucí účinky: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypotyreóza, hypofosfatémie, bolest hlavy, závratě, letargie, parestezie, návaly horka, epistaxe, dysfonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-plantární erytrodysestzie, hypopigmentace kůže, erytém, pruritus, depigmentace kůže, suchá kůže, hyperhidróza, myalgie, svalové spazmy, proteinurie, asténie, zánět sliznic, otok, bolest na hrudi, snížení hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, snížení počtu bílých krvinek, zvýšení lipázy, zvýšení krevního tlaku, zvýšení TSH v krvi, zvýšení GMT, zvýšení jaterních enzymů, nově mikroangiopatická angiopatie a zadní reverzibilní encefalopatie (PRES). Pazopanib není indikován do kombinace s jinou léčivou látkou. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchování:** Žádné zvláštní podmínky uchování se nevyžadují. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem, 30, 60 nebo 90 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/10/628/001-004. **Datum registrace:** 14. 6. 2010. **Datum poslední revize textu SPC:** 5. 5. 2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** **Novartis s.r.o.,** Gemini-budova B, Na Pankráci 1724/129, Praha 4, 140 00, tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz

Literatura:

1. Souhrn údajů o přípravku Votrient (pazopanib), Novartis, 05/2015
2. Sternberg CN et al, Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial, JCO 2010
3. Motzer RJ et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma, NEJM 2013
4. Motzer RJ et al. Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib, NEJM 2014
5. Escudier B et al. Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study, JCO 2014

LÉČBA, KTERÁ JDE DO HLOUBKY...² ... PRODLUŽUJE PŘEŽITÍ^{1,2,3}



Merck Serono Oncology | *Combination is key[™]*

Erbitux[®] jako jediný v léčbě 1. linie pacientů s mCRC (RAS wt) prokázal prodloužení celkového přežití o více než 32 měsíců s FOLFOX i FOLFIRI ve studiích fáze III^{2,3}

Reference

1. SPC přípravku Erbitux[®]
2. Stintzing S, et al. ESMO 2014 (Abstract No. LBA11), aktualizovaná data prezentovaná na kongresu
3. Lenz H-J, et al. ESMO 2014 (Abstract No. 5010), aktualizovaná data prezentovaná na kongresu

ERBITUX[®] 5 mg/ml infuzní roztok

Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění.

Dávkování a způsob podání: ERBITUX[®] je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané

chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžité a trvalé přerušení léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospasmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychiem). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka - noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20ml lahvičku s obsahem 100mg cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, Darmstadt, Německo. Registrační číslo: EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 06/2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck spol. s r.o.
Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4
Tel.: +420 272 084 211
Fax: +420 272 084 307

Triple negativní karcinom prsu

Triple Negative Breast Cancer

Navrátil J.¹, Fabian P.², Palácová M.¹, Petráková K.¹, Vyzula R.¹, Svoboda M.^{1,3,4}

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Lékařská fakulta, MU, Brno

Souhrn

Východiska: Karcinomem prsu každoročně onemocní v České republice okolo 6 500 žen, z toho skoro 1 000 žen právě triple negativním (trojitě negativním) subtypem. Triple negativní karcinom prsu charakterizuje chybění exprese α -estrogenových, progesteronových a HER2 receptorů. V převážné většině se jedná o nízké diferencované karcinomy, většina patří do basal-like podskupiny definované původně pomocí DNA čipů. Klinicky se vyznačují vyšší agresivitou, častějším vznikem lokálních recidiv a orgánových metastáz. Častěji se vyskytují u mladších žen a bývají spjaty s výskytem dědičných forem karcinomu prsu způsobeným patogenní mutací v *BRCA1* genu, vzácněji i *BRCA2*. **Cíl:** Cílem tohoto přehledového článku je podat ucelené informace o současných poznatcích o triple negativním karcinomu prsu. Práce shrnuje informace o epidemiologii a etiopatogenezi tohoto onemocnění, popisuje rizikové faktory jak pro sporadickou, tak i hereditární formu triple negativního karcinomu prsu, řeší histopatologickou a molekulární klasifikaci triple negativního karcinomu prsu a uvedené charakteristiky dává do souvislosti s léčbou a predikcí vývoje onemocnění. Článek se rovněž zabývá novými protinádorovými léky testovanými u triple negativního karcinomu prsu. **Závěr:** Triple negativní karcinom prsu představuje heterogenní skupinu onemocnění se stále omezenými léčebnými možnostmi. Klíčem k dalšímu posunu v terapii je detailní poznání jeho klinické a molekulární rozmanitosti a identifikace prediktivních biomarkerů. Další zlepšení výsledků terapie triple negativního karcinomu prsu nelze očekávat dříve, než bude nalezena cílená terapie tohoto onemocnění.

Klíčová slova

karcinom prsu – triple negativní karcinom prsu – *BRCA* mutace – chemoterapie – basal-like

Summary

Background: In the Czech Republic, around 6,500 women get breast cancer each year; out of this number, nearly 1,000 women are triple negative subtype. Triple negative breast cancer is characterized by lack of expression of α -estrogen, progesterone, and HER2 receptors. Vast majority of these cases are low-differentiated carcinomas, majority belonging to the basal-like subgroup defined originally by DNA chips. Clinically, they are characterized by greater aggressiveness, frequent rate of local recurrence and organ metastases. They are more common in younger women and are associated with the occurrence of hereditary forms of breast cancer caused by pathogenic mutations in the *BRCA1* gene and in rare cases also *BRCA2*. **Aim:** The objective of this review is to provide comprehensive information about current knowledge of triple negative breast cancer. This paper summarizes information about epidemiology and etiopathogenesis of this disease, describes risk factors for both sporadic and hereditary forms of triple negative breast cancer, addresses histopathologic and molecular classification of triple negative breast cancer, and these characteristics associates with treatment and prediction of disease development. The article also addresses new anticancer drugs tested for triple negative breast cancer. **Conclusion:** Triple negative breast cancer is a heterogeneous group of diseases with limited therapeutic options. The key to further shift in therapy is detailed knowledge of its clinical and molecular diversity and identification of predictive biomarkers. Further improvement of therapy results of triple negative breast cancer cannot be expected before targeted therapy of this disease is found.

Key words

breast cancer – triple negative breast cancer – *BRCA* mutation – chemotherapy – basal-like

Tato práce byla podpořena grantem MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a č. NT/14599-32013.

This work was supported by grant MH CZ – RVO (MMCI, 00209805) and No. NT/14599-32013.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
a Oddělení epidemiologie
a genetiky nádorů
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: msvoboda@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 11. 2015

Přijato/Accepted: 3. 12. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015405>

Úvod

Triple negativní typ karcinomu prsu (triple negative breast cancer – TNBC) charakterizuje chybění exprese α -estrogenových, progesteronových a HER2 receptorů. Jejich podíl mezi karcinomy prsu je přibližně 15 % (10–20 %) a vyskytují se spíše v mladším věku. Histologicky se jedná o níže diferencované karcinomy, většina patří do basal-like podskupiny. Klinicky se vyznačují zejména vyšší agresivitou, častějším vznikem lokálních recidiv a orgánových metastáz. Tento typ nádoru prsu se často vyskytuje u dědičných forem nádoru prsu (a ovarií) s nálezem patogenních mutací v *BRCA1* genu. TNBC neodpovídá obecně na léčbu cílenou na buněčné receptory, a přestože jsou z hlediska své odpovědi na chemoterapii obecně považovány za chemosenzitivní nádory, v tomto směru jsou mezi nimi patrné značné rozdíly. Na straně jedné u nich pozorujeme častý výskyt patologických kompletních remisí po neoadjuvantní chemoterapii, na straně druhé nejsou výjimkou případy spojené s primární a sekundární chemorezistencí. I proto se současně hledají prediktory léčebné odpovědi a nové možnosti cílené protinádorové léčby. Cílem tohoto přehledového článku je podat aktuální komplexní informace o TNBC.

Epidemiologie

Incidence karcinomu prsu v ČR je stále na vzestupu, za posledních 20 let vzrostla téměř dvojnásobně. V roce 2012 činila 128,1 na 100 000 žen (přibližně cca 6 850 případů), mortalita byla 34,4 případů na 100 000 žen (přibližně cca 1 840 případů). Vrchol incidence se pohybuje kolem 65. roku věku. U nemocných mladších 35 let jsou diagnostikovány přibližně 2 % nově vzniklých karcinomů prsu a stoupá počet žen, u kterých byl karcinom prsu zjištěn v časném klinickém stadiu. V roce 2012 bylo v I. klinickém stadiu diagnostikováno 45 % patientek, v II. klinickém stadiu 33 %, ve III. klinickém stadiu 12 % a ve IV. klinickém stadiu 7 % [1]. Zastoupení TNBC se v naší populaci žen s karcinomem prsu pohybuje okolo 15 % s maximem výskytu v cca 55 letech. Podíl patientek mladších 35 let činí u tohoto

onemocnění až 10 % [2]. Z toho plyne, že ročně tímto subtypem onemocní téměř 1 000 žen, z toho 100 mladších 35 let. Incidence se může lišit v závislosti na oblasti a etniku. Nejvyšší, více než 30% incidence je popisována u afroamerických žen, naopak nižší je u asijských žen [3,4]. Z hlediska klinických stadií jsou TNBC diagnostikovány častěji v pokročilejších stadiích oproti celkové populaci nemocných. Z našeho vlastního souboru 400 patientek vyplývá, že přibližně 29 % je diagnostikováno v I., 43 % ve II., 25 % ve III. a 2 % ve IV. klinickém stadiu.

Karcinomy prsu vznikají i u mužů. V ČR je tato diagnóza stanovena u přibližně 40 pacientů (incidence 0,88 případů na 100 000 mužů) [1]. Ve srovnání s ženami jsou zjištěny častěji v pozdějším věku (medián 68 let) a v pokročilejších stadiích. Stejně tak se na jejich vzniku ve větší míře podílí mutace v *BRCA* genech (*BRCA2* > *BRCA1*). Přibližně 85 % (70–90 %) nádorů prsu u mužů exprimuje estrogenové receptory a 80 % (70–85 %) progesteronový receptor, naopak exprese HER2 receptoru je nižší (2–11 %) ve srovnání se stavem u těchto nádorů u žen. Incidence TNBC u mužů je rovněž nižší, než je tomu u žen. V závislosti na zdroji se udává mezi 1 a 12 % [5,6]. V naší 10leté kohortě nebyl diagnostikován žádný.

Diagnostika TNBC

TNBC jsou agresivní, rychle rostoucí tumory, které nemusí mít přítomné mikrokalcifikace ani typické cípaté zobrazení v mamografickém obraze. Na straně druhé TNBC nemají žádný specifický radiologický obraz a jejich diagnostika se proto obecně neliší od ostatních typů karcinomů prsu. Se stejnou efektivitou se zde uplatňují mamografie, UZ i MRI prsou. Výjimkou je medulární karcinom prsu, který se na mamografii často zobrazuje jako ovoidní ložisko s různým stupněm nerovnosti okrajů, bez známek kalcifikací a častěji má zvětšené lymfatické uzliny, které mohou být pouze reaktivní. Protože se jedná o rychle rostoucí onemocnění vyskytující se častěji u mladších žen, jejich záchyt v rámci celoplošného screeningového programu není tak častý. Speciální screeningové pro-

gramy pro rizikové pacienty mají proto zobrazovací metody zařazené v častějších intervalech (až 6 měsíců).

Rizikové faktory

Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu se v populaci českých žen pohybuje okolo 6–7 %, u TNBC činí přibližně 1 % [7]. Nejvýznamnějším faktorem je přítomnost *BRCA* mutace. I pro TNBC platí, že nejvýznamnějším rizikovým faktorem je nosičství *BRCA* mutace, zvláště *BRCA1*. I z tohoto důvodu by všechny pacientky s TNBC diagnostikované do 60 let věku měly být odeslány ke klinickému genetickému vyšetření mutace v *BRCA* genech. U starších patientek platí indikační kritéria v závislosti na rodinné anamnéze. K dalším známým rizikovým faktorům pro vznik TNBC patří rasová příslušnost (Afroameričanky) a expozice ionizujícímu záření, včetně diagnostické mamografie provedené do 30 let věku u nosiček *BRCA* mutace [8,9].

Byla zkoumána i otázka vlivu počtu porodů a kojení na prevenci vzniku TNBC. Ženy, které nikdy nekojily a/nebo nerodily, měly až dvojnásobné riziko vzniku TNBC ve srovnání s ženami, které kojily déle než 12 měsíců. Současně vyšší počet porodů s velmi krátkou dobou kojení riziko TNBC zvyšují. Obecně však protektivní vliv kojení převažoval nad rizikovým faktorem počtu porodů, včetně patientek s přítomnou *BRCA1* mutací, nikoliv *BRCA2*. Riziko z užívání hormonální antikoncepce bylo zhodnoceno rozsáhlými studiemi a bylo zjištěno, že hormonální antikoncepce nemá významný vliv na vznik TNBC, podobně jako věk v době menarche a menopauzy. Dále bylo prokázáno, že riziko TNBC snižuje pravidelná fyzická aktivita a udržování normální hmotnosti [10–12].

Klasifikace karcinomů prsu

Stávající histologické rozdělení karcinomů prsu vychází z WHO klasifikace, která definuje 18 různých podtypů [13]. Na základě morfologie a imunohistochemických a genetických vyšetření je pro klinickou praxi definováno pět základních podskupin (tab. 1) [14]. Toto zjednodušené členění plně nekorresponduje s původní molekulární klasifikací

Tab. 1. Charakteristika molekulárních podtypů karcinomu prsu a jejich vztah k jednotlivým histologickým typům.

Molekulární typ – IHC	Molekulární typ – dle genové exprese	ER, PR, HER2	Molekulární markery	Proliferace	Histologické podtypy
luminální typ A luminální typ B luminální typ HER2 pozitivní	luminální (původně „luminal-like A, B, C“)	ER+ (–)* PR+/ HER2– (+)*		nízká/vysoká	apokrinní IDC osteoplastický lobulární mikropapilární mucinozní neuroendokrinní pleiomorfní lobulární tubulární
HER2 pozitivní neluminální	HER2 pozitivní (původně ERBB2 subtype)	ER– PR– HER2+	CK5/6+/ EGFR+/-	vysoká	apokrinní lobulární mikropapilární pleiomorfní lobulární
TNBC	bazálního typu („basal-like“)	ER– PR– HER2–	CK5/6+ EGFR+	vysoká	adenoidně cystický z acinárních buněk medulární metaplastický pleiomorfní lobulární sekretorický
	typu normální prsní žlázy („normal breast-like“)	ER– (+)* PR(+) HER2–	CK5/6– EGFR–	vysoká	medulární metaplastický
	molekulárně apokrinní („molecular apocrine“)	ER– PR– HER2– (+)*	AR+ CK5/6+/ EGFR+/-	vysoká	apokrinní pleiomorfní lobulární
	s nízkou expresí kladinu („claudin-low“)	ER– PR– HER2–	CLDN a CDH1 nízké/ CK5/6+/ EGFR+/-	vysoká	metaplastický medulární (?)
	interferonem regulovaný („interferon-regulated“)	ER– (+)* PR– HER2–	STAT1	vysoká	medulární (?)

AR – androgení receptor, CDH1 – E-cadherin, CLDN – claudin, CK – cytokeratin, EGFR – epidermal growth factor receptor, ER – estrogenový receptor, IDC – invazivní duktální karcinom, PR – progesteronový receptor, STAT1 – signal transducer and activator of transcription 1, – negativní, + pozitivní, +/- příležitostně pozitivní, -/+ vzácně pozitivní

Upraveno dle [29]. * Uvedené molekulární podtypy se mohou vyskytovat i u jiných než triple negativních karcinomů prsu.

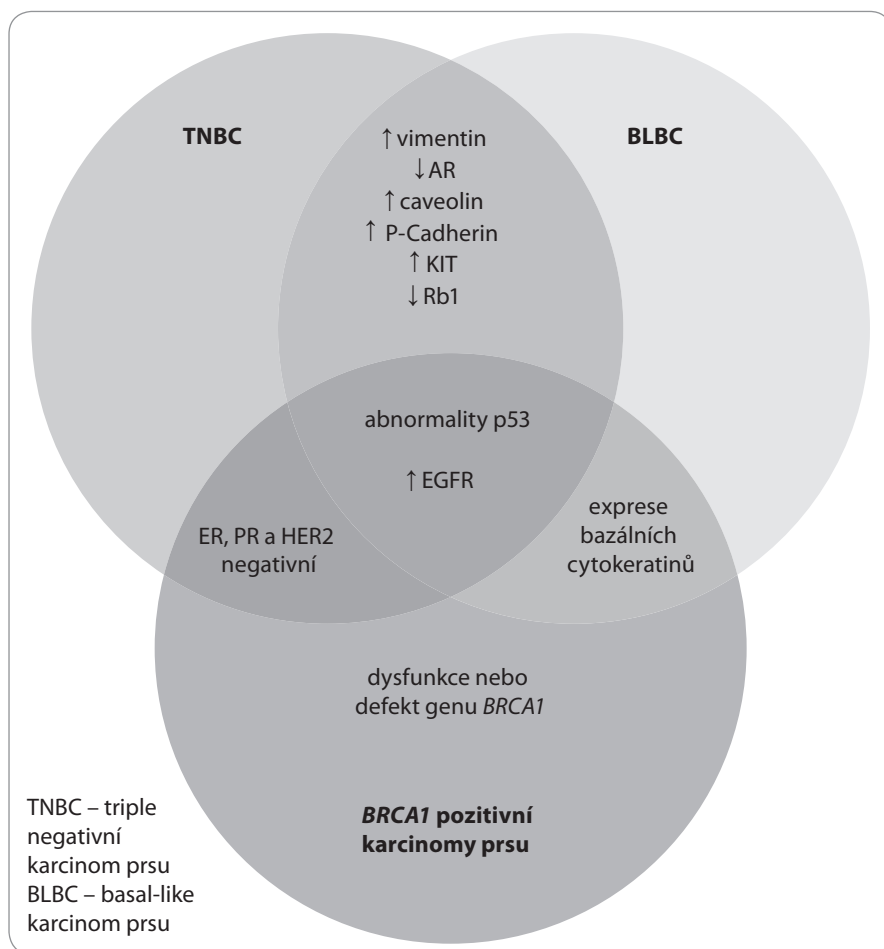
nádorů prsu definovanou pomocí profilů genové exprese. TNBC tak z histologického, molekulárního i klinického pohledu stále tvoří značně heterogenní skupinu nádorů. Z histologických podtypů sem patří invazivní duktální karcinom blíže nespecifikovaný, medulární, lobulární, nediferencovaný, metaplastický, apokrinní, kribriformní, adenoidně cystický, komedonový a další. Největší část, až 80 % TNBC, představuje tzv. basal-like typ exprimující biomarkery di-

ferenciace směrem k bazálním buňkám a myoepiteliím (cytokeratiny 5/6, 14 a 17) a receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) [15,16].

K dalším biomarkerům charakterizujícím TNBC patří vimentin (součást filamentu), c/kit (tyrozinázový receptor pro růstový faktor), caveoliny (proteiny účastníci se regulace signálních drah v buňce včetně proliferace kmenových buněk apod.), androgenový recep-

tor a další molekuly [17]. Basal-like tumory mají mnoho společných znaků i s *BRCA1* mutovanými karcinomy prsu, zvláště vysoký grade, ER- α , PR a HER2 negativitu, vysokou frekvenci mutace p53, mají i podobný genový profil [18].

Vedle basal-like TNBC tvoří zbývající podskupinu TNBC bez exprese bazálních cytokeratinů a EGFR. Patří sem tzv. normal-like karcinomy, karcinomy podobné normální prsní žláze, které nemají vysoký podíl stromálních a zdra-



Obr. 1. Schematické znázornění podskupin karcinomu prsu a jejich vzájemné překrytí v expresi sledovaných znaků. Upraveno podle [26].

vých buněk a neexprimují žádný z výše uvedených markerů. Dále je to podskupina tzv. claudin-low karcinomů, které mají nízkou expresi claudin genů [19]. Tvoří asi 5 % všech karcinomů prsu a vykazují některé vlastnosti kmenových buněk. Claudin geny kódují stejnojmenné proteiny, které jsou zapojené do procesu soudržnosti buněk. Takovým proteinem je i E-cadherin, který u těchto tumorů nebývá přítomen. Nečetnou podskupinu pak tvoří tzv. interferon-rich tumory s lepší prognózou než samotný TNBC [20,21].

V rámci molekulární klasifikace TNBC existuje několik možných schémat. Na základě analýzy genové exprese Lehmann et al vyčlenili z TNBC šest subtypů:

- Vysoce proliferující basal-like (BL1, BL2) – exprimující proliferační geny a geny signalizace DNA poškození.
- Imunomodulační (IM) – exprimující geny imunitní signalizace.

- Mezenchymální a mesenchymal stem-like (M, MSL) – exprimující geny epitel-mezenchymální tranzice související s buněčnou motilitou, mezibuněčnou interakcí a řadu genů pro růstové faktory [22].
- A konečně luminální typ – exprimující androgenový receptor (LAR), který má často apokrinní morfologické rysy a je nejlépe diferencovaným subtypem [23–25].

BRCA geny

Incidence zárodečných a somatických mutací *BRCA1,2* genů v populaci žen s karcinomem prsu je přibližně 2 %, u TNBC však dosahuje až 20 % [28–30]. Tyto mutace se dědí autozomálně dominantně s vysokou penetrancí. Kumulativní riziko pro vznik karcinomu prsu u *BRCA1,2* mutovaných žen se pohybuje okolo 85 % do věku 70 let. Riziko vzniku druhostranného karcinomu

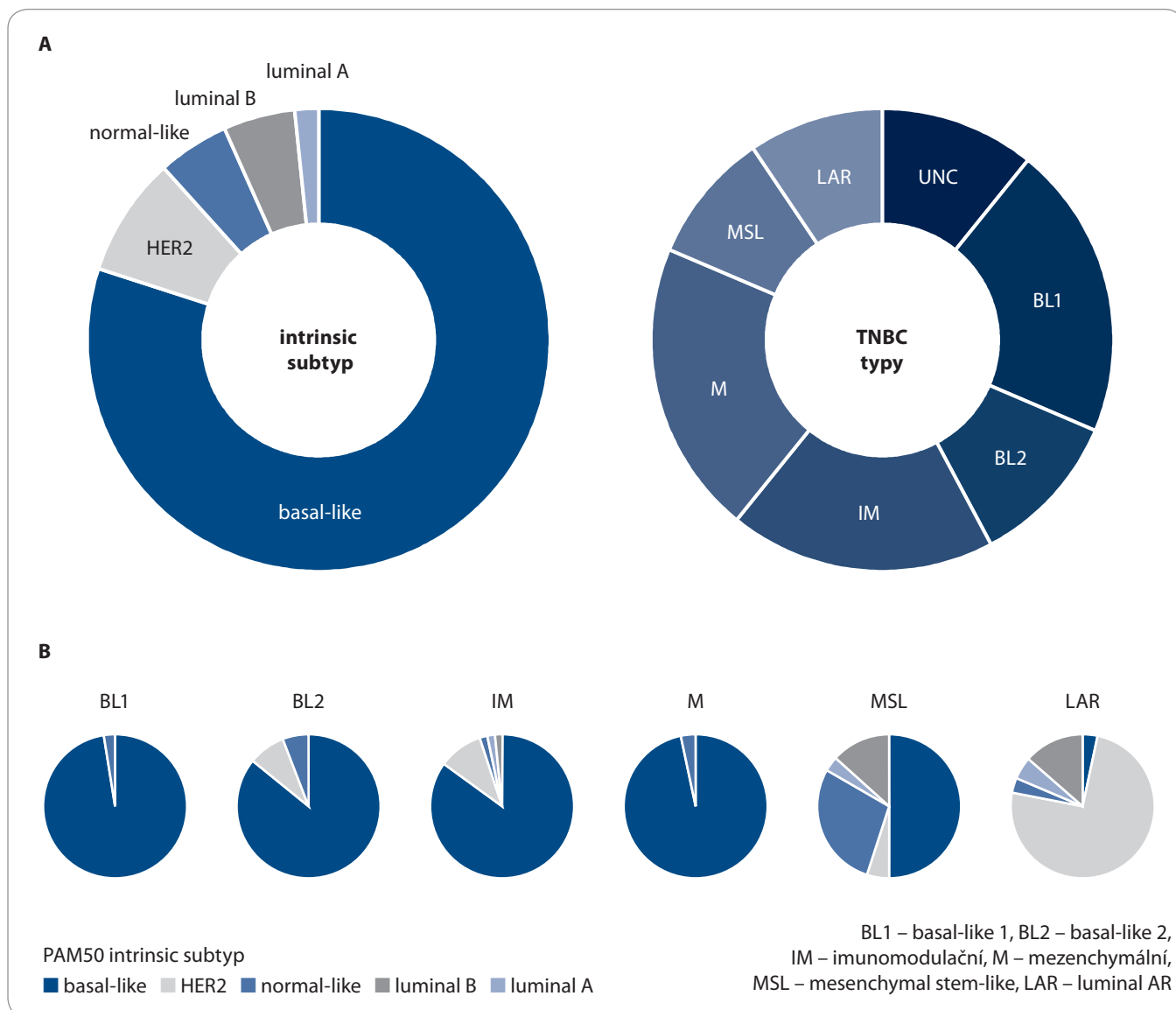
prsu u žen s *BRCA1* mutací je 4,5krát a u *BRCA2* 3,4krát vyšší než u pacientek bez této mutace. Karcinom prsu ale není jediný typ nádoru, který má přímou souvislost s *BRCA* mutacemi. Z dalších je to především karcinom ovarií, jehož celoživotní riziko je při mutaci *BRCA1* až 60 % a až 20 % u mutace *BRCA2* [31].

BRCA1 a *BRCA2* nejsou spolu nijak příbuzné geny. Gen *BRCA1* se nachází na 17. chromozomu (17q21) a gen *BRCA2* na 13. chromozomu (13q12-13). Každý z obou genů kóduje protein, který se podílí na stabilitě genomu. Tyto proteiny jsou součástí komplexů řídících homologní rekombinaci a reparační procesy indukované DNA poškozením, účastní se aktivace transkripce, remodelace chromatinu a regulace buněčného cyklu [32,33]. Z patogenních mutací, které oba geny postihují, se nejčastěji jedná o delece a duplikace. *BRCA1* mutace hraje roli ve vývoji luminální progenitorové buňky, a karcinomy prsu u pacientek s *BRCA1* mutací jsou tak ve většině případů špatně diferencované invazivní duktální či medulární typy TNBC. Až 70 % z *BRCA1* mutovaných karcinomů prsu má právě negativní hormonální receptory a méně než 5 % exprimuje HER2, většina jich spadá do basal-like podskupiny [34,35]. Atchley et al ukázali na souboru 491 pacientek, že pacientky s *BRCA1* mutací mají tendenci být imunofenotypicky TNBC, zatímco pacientky s *BRCA2* mutací mají sklon k expresi estrogenového receptoru [36]. Také Lackhani et al prokázali, že karcinomy prsu s mutací *BRCA1* exprimují daleko častěji bazální markery než karcinomy prsu bez mutace *BRCA*. Přítomnost CK14, CK5/6 a negativita estrogenového receptoru jsou tak signifikantním prediktorem přítomnosti *BRCA1* mutace. V kontrastu s tímto zjištěním ale nebyla prokázána asociace exprese těchto bazálních cytokeratinů s karcinomy prsu s mutací v *BRCA2* genu [37]. Přežití pacientek s *BRCA1* mutací je obecně srovnatelné s pacientkami se stejným typem karcinomu prsu bez této mutace [38].

Systémová léčba

Chemoterapie

Chemoterapie patří k základním modalitám protinádorové léčby pacientek



Obr. 2. Jednotlivé podtypy karcinomu prsu dle časového vývoje vzniku nádorové buňky ve vztahu k fyziologickému vývoji buněk prsní žlázy. Upraveno podle [27].

s TNBC. Její relativní systémová efektivita vyplývá z vysoké proliferace nádorových buněk TNBC. K nejúčinnějším režimům patří ty, založené na antracyclinech a taxanech. V poslední době se ukazuje, že malá podskupina pacientek má onemocnění citlivé i na platinové deriváty [39–41].

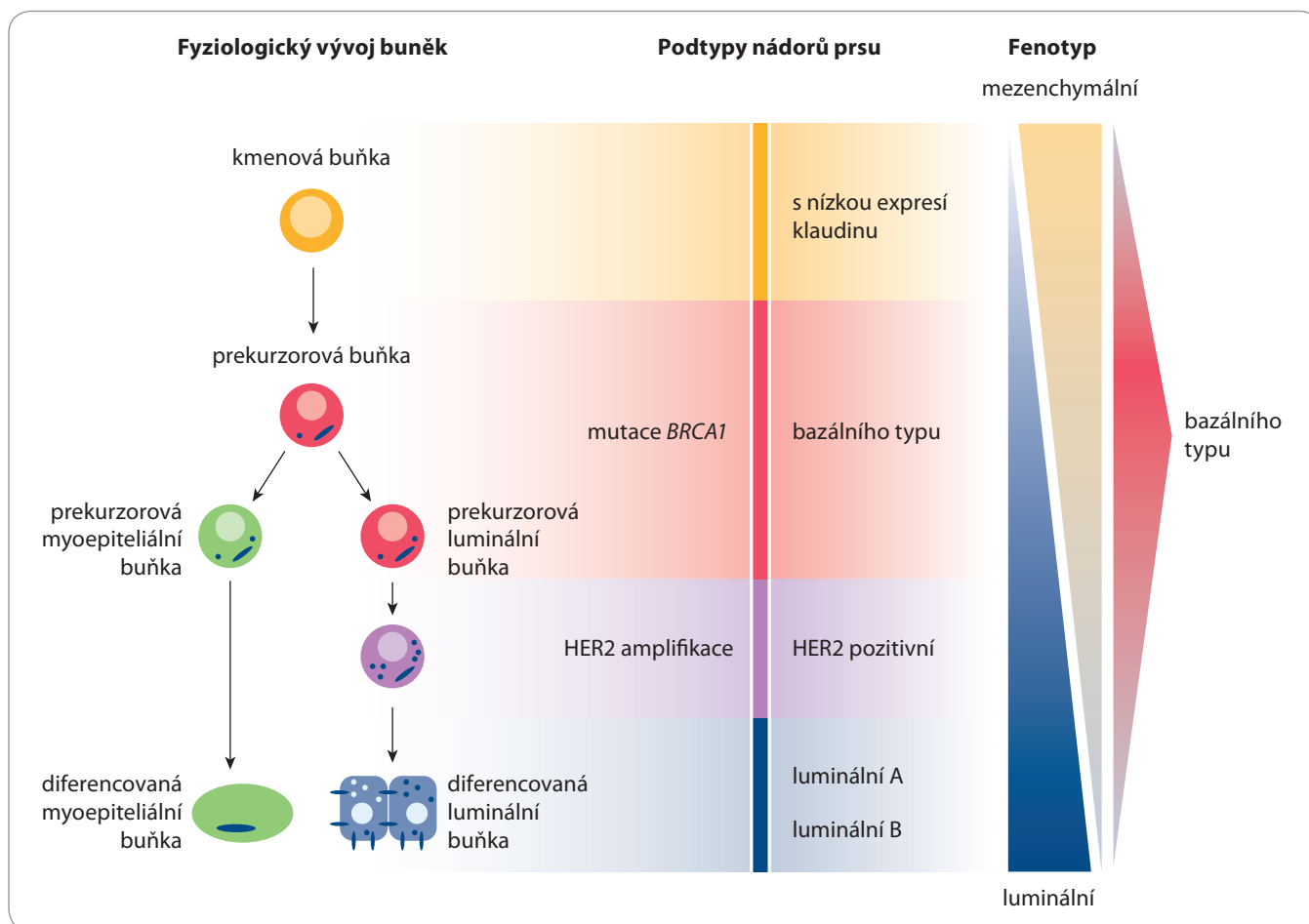
Neoadjuvantní chemoterapie

Neoadjuvantní přístup je preferovaným postupem u pacientek s klinicky pokročilým onemocněním, kdy je současně cílem provedení konzervativního operačního zákroku nebo jsou postiženy regionální lymfatické uzliny. Standardním

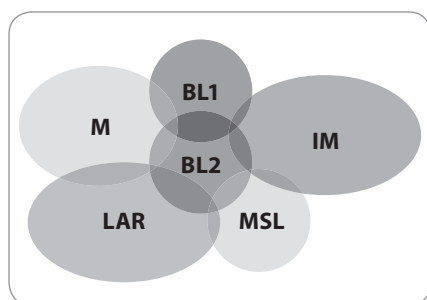
režimem v neoadjuvanci se stala kombinace antracyklinu a alkylační látky se souběžně nebo sekvenčně podávanými taxany (např. režimy TAC, AC-T). Pacientky s TNBC léčené neoadjuvantní chemoterapií dosahují výrazně vyššího procenta patologické kompletní remise (pCR, definované jako ypT0 ypN0) než pacientky non-TNBC, což je spojeno s výrazně lepším přežíváním [42]. Pokud pacientky dosáhnou pCR, mají shodné přežívání jako non-TNBC. Na druhou stranu pacientky s TNBC, které nedosáhnou pCR, mají významně horší prognózu než non-TNBC se stejnou odpovědí k neoadjuvanci. Riziko návratu choroby

a úmrtí je pro pacientky s TNBC nejvyšší v prvních třech letech od diagnózy a poté se již vyrovnává pacientkám non-TNBC [43,44].

BRCA mutované buňky mají defekt v reparačních mechanismech opravy DNA pomocí homologní rekombinace, což má za následek senzitivitu k cytostatikům, která způsobují zlomy v DNA (platinové deriváty, antracykliny) [45]. Kumulace těchto poškození a nemožnost jejich oprav vede následně k dvouvláknovým zlomům DNA molekuly, což navodí apoptózu buňky. Řada autorů pozorovala vysokou účinnost platinových derivátů v neoadjuvanci [46]. Čet-



Obr. 3. Rozdělení karcinomů prsu podle „intrinsic subtype“ a rozdělení TNBC dle molekulárních charakteristik. Upraveno podle [23].



Obr. 4. Molekulární heterogenita TNBC. Upraveno podle [23].

BL1 – basal-like 1, BL2 – basal-like 2, IM – imunomodulační, LAR – luminal AR, M – mezenchymální, MSL – mesenchymal stem-like

nost pCR u pacientek s TNBC s mutací *BRCA1* dosahuje až 80 %. Jedním z faktorů spojených s dobrou odpovědí na cisplatinu je nízký věk a právě metylace promotoru genu *BRCA1* (tj. navázání jednonukleotidových zbytků na cytosin molekuly DNA v místě promotoru *BRCA1* genu a tím ovlivnění genové exprese). Leong

pak prokázal i určitou efektivitu hodnocení p63 jako biomarkeru predikujícího senzitivitu k platině [47].

Byrski et al zkoumali skupinu 102 pacientek s mutací *BRCA1*, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii. Četnost pCR byla úzce spjata se zvoleným režimem: 7 % CMF (cyklofosfamid, metotrexát a fluorouracil), 8 % AT (doxorubicin, paklitaxel), 22 % AC/FAC (doxorubicin, cyklofosfamid/fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid) a 83 % u pacientek léčených cisplatinou [48]. Podobných výsledků dosáhl i Gronwald ve studii II. fáze na 25 pacientkách s karcinomem prsu s mutací *BRCA1*, kterým podával v neoadjuvanci cisplatinu v třítydenním intervalu s četností pCR 72 % [49]. Zatím poslední zveřejněnou velkou studií byla studie II. fáze Gepar-Sixto, která hodnotila v neoadjuvanci přidání karboplatiny ke standardním režimům s taxany a antracykliny. Účastnilo se jí 595 pacientek s TNBC i HER2 pozitiv-

ním karcinomem prsu a benefit z přidání karboplatiny v počtu pCR měly především pacientky s TNBC (58,7 %). Navzdory slibným výsledkům není všeobecné použití platinového derivátu v neoadjuvanci doporučeno. Stále chybí důkazy o dlouhodobém benefitu, zvláště o vlivu na celkové přežití (overall survival – OS).

Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie je standardem v léčbě karcinomu prsu a má svůj nezastupitelný význam i u časných stadií TNBC, a to už při velikosti tumoru > 5 mm. Pacientky, které podstoupily adjuvantní chemoterapii po operaci, měly výrazně lepší OS ve srovnání s pacientkami, které podstoupily jen operaci. Standardním je opět kombinace antracyklinu, taxanu a alkylační látky. Většina dat pochází z retrospektivních analýz klinických studií. Rutinní použití platinových derivátů v adjuvanci není opět standardně doporučeno [50–52].

I přesto, že z experimentálních modelů vycházely pochybnosti o účinnosti taxanů na buňky TNBC, až metaanalýza 12 studií s více než 20 000 pacientkami ukázala, že adjuvantní chemoterapie na bázi docetaxelu prodlužuje dobu bez známek onemocnění (disease-free survival – DFS) i OS v porovnání s režimem bez taxanu, a to včetně pacientek s TNBC. Tyto výsledky byly bez závislosti na stavu postižení lymfatických uzlin [53].

Obdobně studie GEICAM 9805 potvrdila, že režim TAC (docetaxel, doxorubicin a cyklofosfamid) je efektivnější jak v OS, tak i DFS než režim FAC (fluorouracil, doxorubicin a cyklofosfamid) v adjuvantním podání u pacientek bez postižení spádových lymfatických uzlin, zvláště u pacientek vysoce rizikových a u TNBC [54]. Obdobných výsledků dosáhl Hudg u TNBC pacientek s postižením lymfatických uzlin [55].

Hayes et al zkoumali sekvenční přidání paklitaxelu ke standardnímu režimu čtyřikrát AC (doxorubicin a cyklofosfamid) a potvrdili, že přidání paklitaxelu vedlo k prodloužení DFS, zvláště u TNBC [56].

Zkoušeny byly v adjuvanci i vysoko-dávkové či intenzifikované režimy. Zmiňme např. studii Citrona et al, kteří zkoušeli intenzifikované (dose-dense) podání doxorubicinu, docetaxelu a cyklofosfamid (A-C-T) oproti standardnímu AC-T v dvou- či třítydenním podání. Nebyl pozorován rozdíl mezi sekvenčním a paralelním podáním v ovlivnění DFS i OS a jen mírně lepší výsledky intenzifikovaných režimů (čtyřletý DFS 82 vs. 75 %) byly vykoupěny velikou toxicitou [57].

Paliativní chemoterapie

Užití platinových derivátů v paliativní chemoterapii zvyšuje odpověď na léčbu u pacientek s TNBC v 1. i 2. linii léčby. O vlivu platinových derivátů na prodloužení PFS a OS jsou zatím nejednotná data, ale obecně se zdá, že jejich použití by mohlo být opodstatněné, zvláště pak u pacientek s *BRCA* mutací [58].

Novým preparátem v léčbě pacientek s diseminovaným karcinomem prsu je eribulin (Halaven), který ve studii III. fáze Embrace významně prodloužil medián OS zvláště u pacientek s TNBC (12,9 vs. 8,2 měsíce). Eribulin byl podáván oproti

léčbě dle volby lékaře u pacientek předléčených taxany a antracykliny ve 3. a další linii léčby [59].

Dosud není přesně znám prediktivní faktor účinku neo- či adjuvantní chemoterapie. Bouchalová et al zkoumali vztah mutace *BRCA* a proteinu BCL2 ve vztahu k riziku relapsu u TNBC léčeného adjuvantní chemoterapií založenou na antracyklinech. Na souboru 187 pacientek prokázali, že pacientky s vysokou expresí proteinu BCL2 v kombinaci s nemutovaným genem *BRCA1* měly nejhorší DFS. Tyto pacientky měly i trend k nejhoršímu OS, zatímco nízká exprese BCL2 a mutace v *BRCA1* genu předpovídaly nejlepší přežití bez relapsu u pacientek léčených adjuvantní terapií založenou na antracyklinech. Expres BCL2 v kombinaci s mutačním stavem *BRCA1* genu by tak mohla usnadnit rozhodování o adjuvantní terapii. Některá data také naznačují, že pacientky s basal-like TNBC mají lepší odpověď na neoadjuvantní chemoterapii s docetaxelem a s platinou než s doxorubicinem [60].

Proliferační index Ki-67 byl dalším sledovaným parametrem ve vztahu k predikci účinku chemoterapie a zjistilo se, že pacientky s TNBC s vysokou proliferační aktivitou nádorových buněk dosahují vyššího procenta pCR po neoadjuvantní chemoterapii. Navzdory tomuto zjištění je vysoká proliferační aktivita negativním prognostickým faktorem ve vztahu k DFS i OS [61].

Cílená léčba

Bevacizumab (Avastin®)

TNBC mají výrazně vyšší intratumorózní hladinu VEGF než non-TNBC, a proto byly vkládány naděje do bevacizumabu – anti-VEGF-A protilátky [62]. Otázkou přidání bevacizumabu k neoadjuvantní chemoterapii se zabývali v rozsáhlé studii III. fáze NSABP B-40 Bear et al. Na základě protokolu studie bylo více než 1 200 pacientek rozčleněno do třech ramen dle typu chemoterapie (1. docetaxel → AC, 2. docetaxel/kapecitabin → AC, 3. docetaxel/gemcitabin → AC), každé z ramen dále obsahovalo podskupinu s nebo bez bevacizumabu v dávce 15 mg/kg à 3 týdny, který byl případně podáván po celou dobu neoadjuvantní léčby. Kombinace cytostatik následo-

vaná čtyřmi cykly doxorubicinu s cyklofosfamidem nezvýšila pCR, a naopak výrazně zvýšila toxicitu léčby. Přidání bevacizumabu vedlo ke statisticky signifikantnímu zvýšení počtu pCR v primárním tumoru (z 28,2 na 34,5 %; $p = 0,02$), ale nikoli v uzlinách (23 vs. 27,6 %; $p = 0,08$). Efekt přidání bevacizumabu byl statisticky významný jen u pacientek s pozitivní expresí estrogenových a progesteronových receptorů (16,8 vs. 11,1 %; $p = 0,03$). Pacientky léčené kombinací s bevacizumabem měly vyšší procento nežádoucích účinků léčby, včetně snížení ejekční frakce levé komory [63].

Statisticky významného zvýšení počtu pCR ale dosáhli Sikov et al ve studii II. fáze CALGB 40603 se 443 pacientkami s TNBC II. a III. klinického stadia. Pacientky byly léčené paklitaxelem jedenkrát týdně po dobu 12 týdnů následovaným intenzifikovaným (dose-dense) doxorubicinem s cyklofosfamidem (AC), nebo tímto režimem s přidáním bevacizumabu (10 mg/kg à 2 týdny, 6×), nebo karboplatinou (AUC 6 à 3 týdny, 4×), nebo přidáním bevacizumabu i karboplatiny. I přes prokázaný efekt bevacizumabu na pCR autoři nepodporučili jeho standardní zařazení do neoadjuvantní léčby pacientek s TNBC, neboť zvyšoval toxicitu léčby a neprodloužil DFS ani OS [64].

Gunter von Minckwitz z německé pracovní skupiny zkoumal ve studii GeparQuinto efektivitu přidání bevacizumabu ke standardní chemoterapii na četnost pCR. U 663 pacientek s TNBC došlo po přidání bevacizumabu v dávce 15 mg/kg à 3 týdny k signifikantnímu zvýšení pCR: EC-TA (epirubicin, cyklofosfamid – docetaxel, bevacizumab) 39,3 vs. 27,9 % EC-T (epirubicin, cyklofosfamid – docetaxel); $p = 0,003$. Opět i u této studie bylo přidání bevacizumabu spojeno s vyšší toxicitou a dosud se neodrazilo v zvýšení počtu pCR na OS [65].

Studie III. fáze BEATRICE zkoumala vliv přidání bevacizumabu ke standardní adjuvantní chemoterapii zvolené zkoušejícím u 2 500 žen s TNBC. V subanalýze nebyl prokázán efekt bevacizumabu (v ekvivalentní dávce 5 mg/kg týdně) na DFS ani OS [66]. Z dalších studií III. fáze zkoumajících efektivitu bevacizumabu u pacientek s diseminovaných TNBC nutno zmínit E2100, AVADO

a RIBBON-1 a -2. Navzdory prodloužení PFS a četnosti odpovědi ale nebylo nikdy dosaženo prodloužení OS. Ve studii E2100 vedlo přidání bevacizumabu (v dávce 10 mg/kg à 2 týdny) k paklitaxelu v týdenním podání u pacientek s TNBC k prodloužení PFS v rameni s bevacizumabem (8,8 vs. 4,6 měsíce), OS však bylo v obou ramenech stejné [67].

Obdobně tomu bylo ve studii AVADO zahrnující 167 pacientek s metastatickým TNBC. Autoři pozorovali pozitivní dopad přidání bevacizumabu v dávce 15 mg/kg, nikoli 7,5 mg/kg, k třítydennímu podávání docetaxelu na prodloužení PFS (HR 0,68 pro bevacizumab), ale nikoli na prodloužení OS. Obdobně ani poslední dvě studie RIBBON-1 a -2 neprokázaly efekt prodloužení OS po přidání bevacizumabu (v ekvivalentní dávce 5 mg/kg týdně) k chemoterapii založené na kapecitabinu, taxanech nebo antracyclinech v 1. nebo 2. linii paliativní léčby. Také Miles et al v rozsáhlé metaanalýze studií AVADO, E2100 a RIBON-1 neprokázali signifikantní vliv bevacizumabu na OS ve skupině 621 pacientek s TNBC. Potvrdili pouze zlepšení PFS (HR 0,63, medián PFS 8,1 vs. 5,4 měsíce) a vyšší počet pacientek odpovídajících na léčbu v ramenech s bevacizumabem (42 vs. 23 %) [68–70].

Sunitinib (Sutent®)

Sunitinib patří do rodiny tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) zasahujících zejména do signální dráhy pro destičkový růstový faktor a vaskulární endotelový růstový faktor. Curigliano et al zkoumali využití sunitinibu u pacientek s TNBC předléčených antracykliny a taxany. Zjistili, že monoterapie sunitinibem není efektivnější v porovnání s chemoterapií dle volby zkoušejícího lékaře, medián OS 9,4 vs. 10,5 měsíce pro chemoterapii s mírou odpovědi 3 % pro sunitinib a 7 % pro chemoterapii [71].

mTOR inhibitory

Další skupinou zkoušených cílených léků byly mTOR inhibitory. Na základě výzkumu víme, že u TNBC bývá zvýšená aktivace PI3K/mTOR a MEK signální dráhy. Randomizovaná studie II. fáze u 50 pacientek s TNBC hodnotila při-

dání everolimu (Afinitor®) ke standardní neoadjuvantní chemoterapii: čtyřikrát T-FEC vs. RT-FEC. Přidání mTOR staticky nesignifikantně zvýšilo pCR za cenu vyšší toxicity léčby [72]. Ani druhá studie II. fáze od Singha, zaměřená na pacientky s metastatickým TNBC, neprokázala přesvědčivý benefit přidání everolimu ke karboplatině [73]. Studie s dalšími mTOR a MEK inhibitory právě probíhají.

anti-EGFR terapie

Na základě imunohistochemického vyšetření víme, že TNBC exprimují EGFR receptor v 27–57 %. Rozsáhlá studie BALI-1 prospektivně hodnotila přidání cetuximabu k cisplatině v léčbě 1. a 2. linie u 173 pacientek s TNBC. Bylo prokázáno statisticky signifikantní prodloužení PFS v porovnání se samotnou cisplatinou (3,7 vs. 1,5 měsíce), ale v OS nebyl zjištěn rozdíl. Studii je také vyčítán nižší výkonnostní stav u pacientek v kontrolním rameni [74]. Kromě monoklonálních protilátek byl testován i lapatinib, selektivní duální inhibitor tyrozinkináz receptorů EGFR a HER2. Přidání lapatinibu k paklitaxelu v 1. linii u 131 pacientek s metastatickým TNBC nepřineslo žádný léčebný benefit [75]. Z dalších anti-EGFR léků je ve studii I. fáze NCT01650506 zkoumána kombinace erlotinibu (Tarceva®) a metforminu u TNBC, první výsledky lze očekávat nejdříve v roce 2016.

PARP inhibitory

Slibnou skupinou léků v terapii pacientek s TNBC s BRCA mutací jsou PARP inhibitory (poly ADP-ribose polymerase). PARP (1 a 2) a BRCA proteiny představují efektorovou složku dvou na sobě nezávislých systémů oprav zlomů v poškozené DNA. U BRCA nemutovaných karcinomů prsu se na opravách DNA účastní oba systémy, v případě BRCA mutovaných karcinomů prsu pouze PARP. Inhibice PARP 1 a 2 vede k výraznému omezení oprav jednořetězcových zlomů DNA, indukovaných např. chemoterapií, a vzhledem k současné nefunkčnosti BRCA proteinů dochází k dvouřetězcovým zlomům v DNA a k apoptóze buňky. PARP inhibitory prokázaly dobrou účinnost v léčbě karcinomů prsu a ovaria nosiček

BRCA mutace. Mezi jejich zástupce patří iniparib, olaparib a veriparib. Ve studii II. fáze u 123 pacientek s metastatickým TNBC vedlo přidání iniparibu do kombinace k chemoterapii CBDCA/gemzar k signifikantnímu prodloužení PFS i OS s dobrou tolerancí a minimální toxicitou (6,9 vs. 3,3 měsíce PFS; 9,2 vs. 5,7 měsíce OS). Ve studii III. fáze se podařilo potvrdit tyto výsledky jen pro PFS (5,1 vs. 4,1 měsíce), nikoli pro OS (11,8 vs. 11,1 měsíce). Důvodem selhání studie může být heterogenita souboru pacientek s TNBC, ale i to, že iniparib není podle *in vitro* studií čistým PARP inhibitorem [76]. Olaparib a veliparib dosahují slibných výsledků u BRCA1/2 mutovaných TNBC pacientek. Veliparib prokázal účinnost ve studii I. fáze s metronomicky podávaným cyklofosfamidem a nyní je zkoušen ve studiích II. a III. fáze s kombinací cytostatik, včetně neoadjuvance. Olaparib byl zkoušen ve studii II. fáze u předléčených pacientek s karcinomem prsu s prokázanou mutací BRCA, celková odpověď byla 41 % ve skupině pacientek s dávkou 400 mg dvakrát denně a mediánem PFS 5,7. Očekávány jsou výsledky studií III. fáze [77].

Androgenový receptor

Část TNBC exprimuje androgenový receptor (20–60 %) [78]. Poslední poznatky naznačují, že by mohl hrát roli v patogenezi a sloužit i jako cílová léčebná struktura. Palácová et al prokázali na souboru 186 pacientek s TNBC, že exprese AR (cut-off 10 %) je asociována s non-basal-like fenotypem TNBC ($p = 0,0006$) a zároveň je pozitivním prognostickým ukazatelem ve vztahu k OS [79]. Studie II. fáze s ER/PR negativními a androgen pozitivními pacientkami s metastatickým karcinomem prsu léčených šest měsíců bicalutamidem prokázala klinický benefit (CR, PR a SD déle než šest měsíců u 19 % pacientek) [80]. Na výsledky dalších studií si musíme ale ještě počkat, např. enzalutamid je právě v klinickém hodnocení.

Další léky

Zkoušeny jsou i další léky, např. Skor et al zjistili, že *in vitro* mifepriston (antagonista glukokortikoidního receptoru) v kombinaci s paklitaxelem a dexam-

thazonem zvyšuje cytotoxické účinky chemoterapie u TNBC. Ve studiích I. fáze je zkoušen seliciclib – selektivní inhibitor CDK2, CDK7 a CDK9. Hlavní mechanismus inhibice CKD je defosforylace Rb a zastavení buněčného cyklu v konobodu restrikce G1/S s následnou apoptózou buňky. Dále to jsou např. PI3K a MEK inhibitory, inhibitory HSP-90 či aurora kinázy a další.

Závěr

TNBC představují heterogenní skupinu onemocnění. Obecně se jedná o nádory s agresivním chováním s častějším výskytem u mladších žen. Ačkoli současná cytostatická léčba pacientek s časným stadiem TNBC dává vysokou šanci na vyléčení a významně snižuje riziko recidivy u regionálně pokročilého onemocnění, prognóza pacientek se vzdálenými metastázami je stále značně nepříznivá. Nejúčinnější režimy jsou založeny na kombinaci antracyklinu, alkylační látky a taxanů. Velkým přínosem v léčbě TNBC se jeví platinové deriváty a eribulin. Platinové deriváty dosahují pozitivních výsledků co do míry indukce patologických kompletních remisí u *BRCA* mutovaných pacientek při neoadjuvantním podání. Nicméně pro nedostatek dat o jejich vlivu na parametry přežití jsou v současnosti volbou omezenou buď na klinické studie, nebo na léčbu metastatického onemocnění. Brzy však budou k dispozici informace i o jejich vlivu na přežití. To v případě eribulinu již bylo prokázáno při jeho podání ve 3. linii paliativní chemoterapie.

Z cílené léčby se zdají být nadějně zejména PARP inhibitory pro pacientky s *BRCA* mutací, v očekávání jsou další výsledky studií III. fáze. Z ostatních cílených léčiv pouze bevacizumab prokázal výraznější prodloužení doby do dalšího progresu. V testování jsou léčiva na bázi hormonoterapie pro nádory s expresí androgenového receptoru a velká očekávání se vkládají do nových možností imunoterapie, a to zejména do inhibitorů kontrolních bodů imunitních reakcí (immune checkpoints inhibitors). Klíčem k dalšímu posunu v terapii TNBC je nicméně bližší poznání jeho genetické i klinické rozmanitosti a identifikace cílových struktur vhodných pro cílenou

Tab. 2. Přehled vybraných možností systémové léčby metastatického karcinomu prsu.

Vybrané možnosti systémové léčby metastatického karcinomu prsu	PFS	OS
platinové deriváty	+	(+)
bevacizumab (anti-VEGF)	+	–
sunitinib (TKI)	–	–
everolimus (mTOR inhibitory)	–	–
cetuximab (anti-EGFR)	+	–
PARP inhibitory	+	(+)
imunoterapie (anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1)	?	?

PFS – přežití bez progresu, OS – celkové přežití

(+) benefit lze předpokládat, ale zatím nebyl prokázán a čeká se na výsledky probíhajících studií, + prokázán pozitivní vliv na sledovaný parametr, – bez vlivu na sledovaný parametr, ? dosud

léčbu, jakož i biomarkerů predikce její odpovědi.

Literatura

1. Úzis.cz [internetová stránka]. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Národní onkologický registr. UZIS ČR 2010–2014 [citováno 1. září 2015]. Dostupné z: www.uzis.cz/registry-nzis/nor.
2. Svoboda M, Navrátil J, Fabián P. Triple-negativní karcinom prsu: analýza souboru pacientek diagnostikovaných a/nebo léčených v Masarykově onkologickém ústavu v letech 2004 až 2009. *Klin Onkol* 2012; 25(3): 188–198. doi: 10.14735/amko2012188.
3. Dietze EC, Sistrunk C, Carboni MG et al. Triple-negative breast cancer in African-American women: disparities versus biology. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(4): 248–254. doi: 10.1038/nrc3896.
4. Kurian AW, Fish K, Shema SJ et al. Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in four racial/ethnic groups. *Breast Cancer Res* 2010; 12(6): R99. doi: 10.1186/bcr2780.
5. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005; 10(7): 471–479.
6. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU et al. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004; 101(1): 51–57.
7. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol* 2005; 16 (Suppl 6): vi7–vi12.
8. Amirikia KC, Mills P, Bush J et al. Higher population-based incidence rates of triple-negative breast cancer among young African-American women: implications for breast cancer screening recommendations. *Cancer* 2011; 117(12): 2747–2753. doi: 10.1002/cncr.25862.
9. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of *BRCA1/2* mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ* 2012; 345: e5660. doi: 10.1136/bmj.e5660.
10. Shinde SS, Forman MR, Kuerer HM et al. Higher parity and shorter breastfeeding duration: association with triple-negative phenotype of breast cancer. *Cancer* 2010; 16(21): 4933–4943. doi: 10.1002/cncr.25443.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347(9017): 1713–1727.
12. Jernström H, Lerman C, Ghadirian P et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of *BRCA1* and *BRCA2*. *Lancet* 1999; 354(9193): 1846–1850.
13. Who.int [homepage on the Internet]. World Health Organization. Classification of Tumours of the Breast; 2012 [cited 2014 Oct 10]. Available from: <http://www.who.int/>.
14. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2206–2223. doi: 10.1093/annonc/mdt303.
15. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol* 2011; 24(2): 157–167. doi: 10.1038/modpathol.2010.200.
16. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(16): 5367–5674.
17. Cheang M, Voduc D, Bajdik C et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008; 14(5): 1368–1376. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1658.
18. Elsheikh SE, Green AR, Rakha EA et al. Caveolin 1 and Caveolin 2 are associated with breast cancer basal-like and triple-negative immunophenotype. *Br J Cancer* 2008; 99(2): 327–334. doi: 10.1038/sj.bjc.6604463.
19. Gautam KM, Xiangshan Z, Hamid B et al. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther* 2010; 10(10): 955–960.
20. Prat A, Parker JS, Karginova O et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12(5): R68. doi: 10.1186/bcr2635.

21. Perou C. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist* 2010; 15 (Suppl 5): 39–48. doi: 10.1634/theoncologist.2010-S5-39.
22. Gelmon K, Dent R, Mackey JR et al. Targeting triple-negative breast cancer: optimising therapeutic outcomes. *Ann Oncol* 2012; 23(9): 2223–2234. doi: 10.1093/annonc/mds067.
23. Lehmann BD, Bauer JA, 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. doi: 10.1172/JCI45014.
24. Mackay A, Weigelt B, Grigoriadis A et al. Microarray-based class discovery for molecular classification of breast cancer: analysis of interobserver agreement. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(8): 662–673. doi: 10.1093/jnci/djr071.
25. Pistelli M, Caramanti M, Biscotti T et al. Androgen receptor expression in early triple-negative breast cancer: clinical significance and prognostic associations. *Cancers (Basel)* 2014; 6(3): 1351–1362. doi: 10.3390/cancers6031351.
26. Prat A, Perou C. Mammary development meets cancer genomics. *Nat Med* 2009; 15(8): 842–844. doi: 10.1038/nm0809-842.
27. Mayer I, Abramson V, Lehmann B et al. New strategies for triple negative breast cancer-deciphering the heterogeneity. *Clin Cancer Res* 2014; 20(4): 782–790. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0583.
28. Robertson L, Hanson H, Seal S et al. BRCA1 testing should be offered to individuals with triple-negative breast cancer diagnosed below 50 years. *Br J Cancer* 2012; 106(6): 1234–1238. doi: 10.1038/bjc.2012.31.
29. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol* 2010; 4(3): 192–208. doi: 10.1016/j.molonc.2010.04.004.
30. Navrátil J, Svoboda M, Navrátilová M et al. Výskyt zárodečných mutací BRCA1 a BRCA2 genu v konsektivní kohortě pacientek s triple-negativním karcinomem prsu léčených v MOÚ. In: Sborník abstrakt. XXXVIII. brněnských onkologických dnů a XXVIII. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Brno, 24.–25. dubna, 2014, s. 51.
31. Plevová P, Novotný J, Petrůvková K et al. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S8–S11. doi: 10.14735/amko2009S8.
32. Linkos.cz [internetová stránka]. Foretová L, Macháčková E. Zásady testování BRCA1/2 genů. [citováno 15. září 2014]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/cinnost-skupiny-1/zasady-testovani-BRCA1-2-genu/>.
33. Bartoňková H, Foretová L, Helmichová E et al. Doporučené zásady péče o nemocné s nádory prsu a vaječníků a zdravé osoby se zárodečnými mutacemi genů BRCA1 nebo BRCA2. *Klin Onkol* 2003; 16(1): 28–34.
34. Welch PL, Owens KN, King MC. Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2. *Trends Genet* 2000; 16(2): 69–74.
35. Bertucci F, Finetti P, Birnbaum D. Basal breast cancer: a complex and deadly molecular subtype. *Curr Mol Med* 2012; 12(1): 96–110.
36. Atchley DP, Albarracín CT, Lopez A et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(26): 4282–4288. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6231.
37. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11(14): 5175–5180.
38. Lee LJ, Alexander B, Schnitt SJ et al. Clinical outcome of triple negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers and noncarriers. *Cancer* 2011; 117(14): 3093–3100. doi: 10.1002/cncr.25911.
39. Rocca A, Viale G, Gelber RD et al. Pathologic complete remission rate after cisplatin-based primary chemotherapy in breast cancer: correlation with p63 expression. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61(6): 965–971.
40. Minami CA, Chung DU, Chang HR. Management options in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2011; 5: 175–199. doi: 10.4137/BCBCR.56562.
41. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13(1): 4429–4434.
42. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125(1): 145–156. doi: 10.1007/s10549-010-1228-x.
43. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al. Response to neo-adjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(8): 1275–1281. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
44. Mehta RS. Dose-dense and/or metronomic schedules of specific chemotherapies consolidate the chemosensitivity of triple-negative breast cancer: a step toward reversing triple-negative paradox. *J Clin Oncol* 2008; 26(19): 3286–3288. doi: 10.1200/JCO.2008.17.1116.
45. Foulkes W, Smith I, Reis-Filho S. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(20): 1938–1948. doi: 10.1056/NEJMra1001389.
46. Silver D, Richardson A, Eklund A et al. Efficacy of neo-adjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1145–1153. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4725.
47. Leong CO, Vidnovic N, DeYoung MP et al. The p63/p73 network mediates chemosensitivity to cisplatin in a biologically defined subset of primary breast cancers. *J Clin Invest* 2007; 117(5): 1370–1380.
48. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28(3): 375–379. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7019.
49. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T et al. Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009; 27 (Suppl 15): abstr. 502.
50. Joensuu H, Gligorov J. Adjuvant treatments for triple-negative breast cancers. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 6): vi40–vi44.
51. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. T1N0 triple negative breast cancer: risk of recurrence and adjuvant chemotherapy. *Breast J* 2009; 15(5): doi: 10.1111/j.15244741.2009.00789.x.
52. Wang J, Shi M, Ling R et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial. *Radiother Oncol* 2001; 100(2): 200–204. doi: 10.1016/j.radonc.2011.07.007.
53. Laporte S, Jones S, Chapelle C et al. Consistency of effect of docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with early stage breast cancer independent of nodal status: meta-analysis of 12 randomized clinical trials. *Cancer Res* 2009; 69 (Suppl 1): abstr. 605.
54. Martin M, Segui MA, Anton A et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(23): 2200–2210. doi: 10.1056/NEJMoa0910320.
55. Hugh J, Hanson J, Cheang MC et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1168–1176. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1024.
56. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(15): 1496–1506.
57. Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1431–1439.
58. Staudacher L, Cottu PH, Dieras V et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer: the Institut Curie experience. *Ann Oncol* 2011; 22(4): 848–856. doi: 10.1093/annonc/mdq461.
59. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomized study. *Lancet* 2011; 377(9769): 914–923. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6.
60. Bouchalova K, Svoboda M, Kharishvili G et al. BRCA-mutation status combined with BCL2 protein in prediction of relapse in triple-negative breast cancer (TNBC) treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl 5): abstr. 1132.
61. Mrklic I, Capkun V, Pogorelec Z et al. Prognostic value of Ki-67 proliferating index in triple negative breast carcinomas. *Pathol Res Pract* 2013; 209(5): 296–301. doi: 10.1016/j.prp.2013.02.012.
62. Linderholm BK, Hellborg H, Johansson U et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20(10): 1639–1646. doi: 10.1093/annonc/mdp062.
63. Bear HD, Tang G, Rastogi P et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(4): 310–320. doi: 10.1056/NEJMoa1111097.
64. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33(1): 13–21. doi: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
65. von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(4): 299–309. doi: 10.1056/NEJMoa1111065.
66. Cameron D, Brown J, Dent R. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(10): 933–942. doi: 10.1016/S1473-0758(13)70335-8.
67. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(26): 2666–2676.
68. Miles DW, Chan A, Dirix LY et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3239–3247. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6457.
69. Miles D, Dieras V, Cortés J et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2,447 patients. *Ann Oncol* 2013; 24(11): 2773–2780. doi: 10.1093/annonc/mdt276.
70. O'Shaughnessy J, Brufsky AM. RiBBON 1 and RiBBON 2: phase III trials of bevacizumab with standard chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(4): 370–373. doi: 10.3816/CBC.2008.n.045.
71. Curigliano G, Pivot X, Cortés J et al. Randomized phase II study of sunitinib versus standard of care for patients with previously treated advanced triple-negative breast cancer. *Breast* 2013; 22(5): 650–656. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.037.
72. Gonzalez-Angulo AM, Akcakanat A, Liu S et al. Open-label randomized clinical trial of standard neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel followed by FEC versus the combination of paclitaxel and everolimus followed by FEC in women with triple receptor-negative breast cancer.

cer. *Ann Oncol* 2014; 25(6): 1122–1127. doi: 10.1093/annonc/mdu124.

73. Singh J, Novik Y, Stein S et al. Phase 2 trial of everolimus and carboplatin combination in patients with triple negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014, 16(2): R32. doi: 10.1186/bcr3634.

74. Baselga J, Stemmer S, Pego A et al. Cetuximab + cisplatin in estrogen receptor-negative, progesterone receptor-negative, HER2-negative (triple-negative) metastatic breast cancer: results of the randomized phase II BALI-1 trial. *Cancer Res* 2010; 70: abstr. PD01-01.

75. Finn RS, Press MF, Dering J et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and epidermal growth factor receptor expression

and benefit from lapatinib in a randomized trial of paclitaxel with lapatinib or placebo as first-line treatment in HER2-negative or unknown metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(24): 3908–3915. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1925.

76. O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): abstr. 1007.

77. Tutt A, Robson M, Garber JE et al. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl 18): CRA501.

78. McGhan LJ, McCullough AE, Protheroe CA et al. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer:

a unique breast cancer subtype. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(2): 361–367. doi: 10.1245/s10434-013-3260-7.

79. Palácová M, Navrátil J, Fabian P et al. Expres androgenového receptoru (AR) a estrogenového receptoru beta (ER-beta) u triple negativního karcinomu prsu a jejich klinický význam. In: Sborník abstrakt. XXXVIII. brněnských onkologických dnů a XXVIII. konference pro ne-lékařské zdravotnické pracovníky. Brno, 24.–25. dubna, 2014, s. 136.

80. Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(19): 5505–5512. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327.

Imunoterapie v prevenci a léčbě karcinomu prsu

Immunotherapy for the Prevention and Treatment of Breast Cancer

Svoboda M.¹⁻⁴, Navrátil J.¹, Slabý O.^{1,3}

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

⁴ Lékařská fakulta, MU, Brno

Souhrn

Imunitní systém plní v procesu kancerogeneze dvojí roli. Na straně jedné může přispívat ke vzniku a progresi onemocnění, na straně druhé je schopen nádorové buňky eradikovat. V případě karcinomu prsu existují důkazy o jeho přirozené imunogenicitě a v minulosti již existovaly snahy potencionovat nespecifickou protinádorovou buněčnou imunitu (Coleyův toxin, BCG vakcína). Ale až s dalšími poznatky o fungování imunitního systému a s rozvojem technologií bylo možné vyvinout protinádorová imunoterapeutika, která jsou schopna imunitní systém cíleně stimulovat k účinné protinádorové reakci. V případě karcinomu prsu existují předpoklady pro úspěšné uplatnění imunoterapie v jeho prevenci i léčbě. Vycházejí z dosavadních výsledků klinického hodnocení protinádorových vakcín, kde došlo k největšímu pokroku u vakcín cílených na antigeny HER2, MUC1, CEA a mammaglobin-A, a inhibitorů kontrolních bodů imunitní reakce (CTLA-4, PD-1/PD-L1, LAG3). Vzhledem k rozdílnému mechanismu účinku uvedených imunoterapeutik lze od jejich kombinování očekávat synergické protinádorové působení. V neposlední řadě je možné využít i imunomodulačního účinku některých cytostatik a monoklonálních protilátek, které se již v léčbě karcinomu prsu používají. Článek podrobně rozebírá výše popsané možnosti imunoterapie u karcinomu prsu.

Klíčová slova

imunoterapie – karcinom prsu – prevence – vakcíny – kontrolní body imunitní reakce

Summary

The immune system is believed to play a dual role in carcinogenesis. On one hand, it could prompt tumorigenesis and cancer progression, on the other hand, it has the capacity to eradicate tumor cells. There has been an evidence of natural immunogenicity in breast cancer and we have also witnessed several attempts to stimulate non-specific antitumor immune response (Coley's toxin, BCG vaccine etc.). New technologies and further knowledge of molecular basis of immune system and its function encouraged the development of effective immunotherapy capable of inducing a solid antitumor activity. These agents appear promising in the prevention and therapy of breast carcinoma as well. The assumption is based on the results of several antitumor vaccine trials targeted against HER2, MUC1, CEA and mammaglobin-A, as well as immune checkpoint inhibitors (e.g. CTLA-4, PD-1/PD-L1, LAG3). With regards to different mechanisms of action of these agents, their combination might bring about synergistic antitumor effects. Nonetheless, monoclonal antibodies and cytostatic agents already approved for breast cancer treatment might be exploited for their immunomodulation effect as well. This article addresses prospects for immunotherapy of breast carcinoma in detail.

Key words

immunotherapy – breast cancer – prevention – vaccine – immune checkpoints

Tato práce byla podpořena grantem MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a č. NT/14599-32013.

This work was supported by grant MH CZ – RVO (MMCI, 00209805) and No. NT/14599-32013.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
a Oddělení epidemiologie
a genetiky nádorů
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: msvoboda@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 12. 11. 2015

Přijato/Accepted: 26. 11. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015416>

Úvod

Imunitní systém plní v procesu karcinogeneze dvojí roli. Na straně jedné může přispívat ke vzniku a progresi onemocnění, na straně druhé je schopen nádorové buňky eradikovat [1]. Která z těchto rolí převládne, závisí na vzájemných interakcích mezi buňkami imunitního systému, nádoru a jeho stromatu, které se mění v čase. Na počátku nádorového onemocnění převládá **eliminační funkce imunitního systému**. Nádozem vyvolaný akutní zánět způsobený angiogenezí a remodelací nádorového stromatu vede k infiltraci nádoru buňkami zajišťujícími nespecifickou (přirozenou) imunitu (NK buňky, mastocyty, makrofágy, dendritické buňky a další fagocytující buňky) [2]. Následná produkce prozánětlivých cytokinů, zejména IL-12 a INF- γ , vede k další stimulaci nespecifické i specifické (adaptivní) imunitní reakce. Dochází k maturaci a aktivaci antigen prezentujících buněk (antigen presenting cell – APC) a T lymfocytů schopných destruktivního účinku vůči antigenně specifickým nádorovým buňkám. Současně jsou aktivovány i B lymfocyty s rozvojem humorální imunity v její plné šíři [2,3]. **Pokud nedojde v průběhu eliminační fáze k rychlé a kompletní eradikaci nádorových buněk, dochází naopak k selekci klonů, které jsou schopny imunitnímu dozoru uniknout a v prostředí chronického nádorového zánětu dále expandovat a metastazovat.** K únikovým mechanismům nádorových buněk nejčastěji patří ztráta exprese glykoproteinů I. třídy hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) a změna jejich antigenního profilu. Současně může docházet k problémům i na straně imunokompetentních buněk (poruchy v procesech zpracování, prezentace a rozpoznání antigenu nebo produkce cytokinů). Akutní „nádorový“ zánět přechází do chronické zánětlivé reakce [3]. Ve stromatu nádoru a v jeho okolí dochází k hromadění regulačních T lymfocytů (Treg) a pomocných T lymfocytů 2. typu (Th2), makrofágů, fibroblastů a dalších buněk, které svou činností mohou konat ve prospěch nádoru [3,4]. Mohou působit destruktivně na přirozené tkáňové bariéry, inhibovat dendritické buňky a cytotoxické T lymfocyty a secernovat pro nádor důležité růs-

tové a proangiogenní faktory. V této fázi dochází i ke zvýšené aktivitě signálních drah inhibitorů kontrolních bodů imunitní reakce (immune checkpoints inhibitors), což dále potlačuje protinádorovou činnost imunitního systému (viz níže). Všechny tyto kroky nastaví podmínky umocňující expanzi nádorových buněk a jejich únik před imunitním dozorem. Tento stav interakce nádoru a imunity označujeme za **únikovou fázi** (escape phase) [2].

Přestože je karcinom prsu považován za méně imunogenní než maligní melanom nebo renální karcinom, **imunogenicitu se mezi jednotlivými podtypy karcinomu prsu liší**, přičemž lze konstatovat, že u triple negativních a HER2 pozitivních karcinomů je obecně vyšší než u karcinomů lumenálního typu [3,5]. To dokazuje častější nález tumor infiltrujících lymfocytů (tumor-infiltrating lymphocytes – TIL) v těchto nádorech i výskyt přirozených protilátek proti nádorovým antigenům u daných pacientů [5,6]. U obou uvedených podtypů lze na základě DNA čipových analýz odlišit podskupiny karcinomů s profily genové exprese typicky modifikovanými imunitní reakcí [7,8]. Tyto nádory pak mají i lepší prognózu [8,9]. Extrémním příkladem je medulární karcinom prsu, jehož buňky mají rysy agresivního onemocnění (nízká diferenciace – G3, velmi vysoká proliferační aktivita), nicméně jen zřídka u něj detekujeme metastázy v regionálních uzlinách nebo na vzdálených místech. Jedním z charakteristických rysů medulárního karcinomu je masivní přítomnost lymfocytů na periferii tumoru vytvářejících souvislou bariéru oddělující nádor od nenádorové tkáně. TIL jsou přítomny i mezi nádorovými buňkami a mohou se organizovat do struktur napodobujících uspořádání lymfatické tkáně (např. formace zárodečných center). Co přesně stojí za vysokou imunogenicitou medulárního karcinomu, není dosud jasné, stejně tak ani nevíme, zda je to jediná příčina jeho omezeného metastatického potenciálu [10].

Strategie imunoterapie u karcinomu prsu

V případě karcinomu prsu existují důkazy o jeho přirozené imunogenicitě

a v minulosti již existovaly snahy potencovat proti němu nespecifickou protinádorovou buněčnou imunitu (Coleyův toxin, BCG vakcína). Ale až s dalšími poznatky o fungování imunitního systému a s rozvojem technologií bylo možné vyvinout protinádorová imunoterapeutika, která jsou schopna imunitní systém cíleně stimulovat k účinné protinádorové reakci. To dává **předpoklad uplatnění imunoterapie v prevenci i léčbě karcinomu prsu**. Za tímto účelem jsou v současnosti k dispozici protinádorové **vakcíny, inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce** a v neposlední řadě lze využít i **imunomodulačního účinku některých cytostatik a monoklonálních protilátek** a za určitých okolností i **radioterapie**. Navíc vzhledem k rozdílnému mechanismu účinku uvedených postupů lze očekávat jejich synergické protinádorové působení při **kombinovaném podávání** [11–13].

Protinádorové vakcíny

Dosud největšího pokroku u karcinomu prsu v oblasti imunoterapie bylo dosaženo použitím vakcín v prevenci recidivy onemocnění (**sekundární prevence**). Předpokládá se, že vakcíny bude možné uplatnit i v **primární prevenci**, a to u žen z různých rizikových skupin (nosičky zárodečných mutací v genech způsobujících hereditární nádorové syndromy, pacientky s rizikem sekundárních malignit, pacientky s duktálním karcinomem *in situ* – DCIS) [2,3].

Nespornou předností vakcín je skutečnost, že kromě iniciálního protinádorového účinku zprostředkovaného zejména cytotoxickými T lymfocyty mohou vést ke vzniku imunologické paměti, jejíž nositelkou jsou paměťové T a B lymfocyty. Stane-li se tak, další kontakt imunitního systému s nádorovým antigenem vyústí v rychlou aktivaci specifické protinádorové imunity, což může v době, kdy je malignita ještě omezena na relativně nízký počet buněk, vést k její eradikaci.

Účinnost vakcín tak závisí nejenom na antigenu, který cílí, ale i na schopnosti úspěšně překonat mechanismy imunotolerance a vytvořit imunologickou paměť [14].

Vakcíny mohou stimulovat protinádorovou imunitu vůči jednomu, případně

Tab. 1. Přehled výsledků úspěšně testovaných vakcín v imunoterapii karcinomu prsu.

Nádorový antigen	Typ vakcíny	Složení vakcíny	Použití	Účinnost
HER2	peptidová vakcína	peptid E75 a GM-CSF jako adjuvans (NeuVax™)	adjuvantní léčba HER2+ karcinomu prsu	↑ DFS (5leté DFS 89,7 vs. 80,2 %; $p = 0,08$, u podskupiny optimálně vakcinovaných pacientek 5leté DFS 94,6 %)
	živá vakcína	antigen prezentující buňky stimulované směsí HER2 peptidů, aktivované INF- γ a bakteriálním lipopolysacharidem	neoadjuvantní léčba HER2+ DCIS	↑ RR (RR: klinická odpověď 55 %, kompletní regrese 23,7 %; nejvyšší účinnost u HER2 IHC2+/ER- DCIS)
MUC1	peptidová vakcína	sialyl-Tn antigen na KLH nosiči a adjuvans detox B (Theratope™)	metastatický karcinom prsu, bez progresu po iničiální chemoterapii, léčený hormonoterapií	↑ OS (OS 39,6 vs. 25,4 měsíce; $p = 0,005$, ženy s vysokým vs. nízkým titrem OSM anti Sialyl-Tn protilátky)
		fúzní protein ze sekvence glutathion-S-transferázy, tří MUC1 VNTR sekvencí (viz text), konjugovaný k mannanu (adjuvans)	adjuvantní léčba u II. klinického stadia, souběžně s tamoxifenem	↑ RFS (5leté RFS 100 vs. 73 %, očkovaní vs. kontrola; $p = 0,0292$)
CEA a MUC1	živá vakcína	poxvirová DNA rekombinantní vakcína s transgeny pro kostimulační molekuly B7-1, ICAM-1, LFA-3 (tzv. TRICOM) a pro antigeny CEA a MUC1GM-CSF jako adjuvans (PANVAC™)	metastatický karcinom prsu	↑ RR (RR: klinická odpověď 42 %, 1 parciální regrese – 8,3 %; nejvyšší účinnost u méně předléčených pacientek)
mamma-globin-A	DNA vakcína	plazmidová DNA kódující mammaglobin-A a DNA virový promotor (z CMV viru)	metastatický karcinom prsu exprimující mammaglobin-A	↑ PFS (6měsíční PFS 53 vs. 33 %; $p = 0,011$, vakcinovaná vs. kontrolní skupina)

Podrobnosti, vč. odkazů na studie jsou uvedeny v textu.

DFS – čas bez projevů nemoci, celkové bezpříznakové období, OS – celkové přežití, RFS – čas bez prokázaného relapsu onemocnění, RR – odpověď na léčbu, DCIS – duktální karcinom *in situ*

několika antigenům současně (polyantigenní vakcíny). **Antigeny** mohou být v podobě peptidů, proteinů či jiných biomolekul (např. DNA nebo RNA kódující jeden či několik antigenů). Jako antigen(y) může (mohou) sloužit i usmrcené nádorové buňky, jejich lyzáty nebo jiné fragmenty [2,11,15]. **Neživé vakcíny** kromě antigenu obsahují i **adjuvans**, která mají urychlit a posílit proces vedoucí k prezentaci antigenu a aktivovat složky přirozené imunity. Nejčastěji se používají látky GM-CSF, Montanide (skvalen), sloučeniny hliníku, agonisté Toll-like receptorů – TLR (různé bakteriální substance, např. BCG, lipopolysacharidy a endotoxiny Gram-negativních bakterií), CpG oligodeoxynukleotidy, Freundovo adjuvans a rostlinné saponiny [3].

Další možností je aplikace „**živých vakcín**“. Nejvíce zkušeností je s použitím **dendritických buněk**, které se kulti-

vují v přítomnosti nádorových antigenů (viz výše). Dendritické buňky tento materiál zpracují (fagocytují a následně degradují v endosomech a lyzosomech) a prezentují na svém povrchu ve spojení s molekulami MHC. Po uvedené maturaci a aktivaci se dendritické buňky expandují a aplikují pacientům. V organizmu pacienta předkládají nádorový antigen naivním CD4⁺ a CD8⁺ T lymfocytům, které vyzrají v aktivní efektorové Th a Tc lymfocyty. K tomu dojde pouze za podmínky, že se současně setkají kostimulační molekuly na povrchu dendritických buněk s odpovídajícími ligandy na povrchu T lymfocytů (*podrobně viz kapitola Agonisté a antagonisté kontrolních bodů imunitní reakce*). Vakcinace dendritickými buňkami má potenciálně nejvyšší schopnost indukovat Tc a paměťové T lymfocyty. Jako velmi nadějná se ukazuje vakcinace pomocí **virů** obsahu-

jících DNA nebo RNA nesoucí informaci nejenom pro tvorbu antigenu, ale současně i pro kostimulační molekuly a adjuvans, jejichž následná exprese pak zajistí potřebné signály pro navození imunitní odpovědi [3,11,15]. Příkladem takové vakcíny je PROSTVAC®-VF (jiným názvem PSA-TRICOM), která v randomizované klinické studii u kastrace rezistentního karcinomu prostaty prokázala benefit 8,5 měsíce v celkovém přežití (overall survival – OS) [16].

U pacientek s karcinomem prsu byly dosud testovány **vakcíny proti nádorovým antigenům HER2, MUC1** (mucin-1), **CEA, mammaglobinu-A, hTERT** (lidská telomerázová reverzní transkriptáza) a **survivinu**, a to jak samostatně, tak i v kombinaci s klasickou protinádorovou léčbou [3,11,13,15]. Nejdůležitější výsledky jsou popsány níže a v tab. 1. Ve výzkumu jsou i další vakcíny a s ná-

stupem nových vysokokapacitních technologií (hmotnostní spektrometrie, sekvenování nové generace) lze očekávat objevení nových nádorově specifických antigenů. Současně s příchodem léčiv potlačujících mechanismy imunotolerance (např. prostřednictvím signálních drah PD-1 a CTLA receptorů) se otevřely možnosti pro jejich společné testování s vakcínami, neboť lze očekávat, že povedou ke zvýšení protinádorové účinnosti vakcín [3,15].

Vakcíny proti HER2 antigenu

V klinickém testování nejdále pokročily **peptidové vakcíny** založené na E75 (nelipepimut-S), GP2 a AE37 imunogenních peptidech odvozených ze struktury HER2 receptoru [3,11]. Příkladem je **vakcína NeuVax™** složená z peptidu E75 a GM-CSF, sloužící jako adjuvans stimulující maturaci, proliferaci a migraci dendritických buněk. Peptid E75 se váže k HLA-A2 a HLA-A3 antigenům I. třídy MHC, které jsou přítomny na povrchu dendritických buněk u cca 60–70 % populace, a jejich prostřednictvím je nabízen Tc lymfocytům. Jsou-li stimulovány, destruuji pak příslušné nádorové buňky [11,17]. **V první klinické studii fáze I/II u 187 pacientek s časným stadiem HER2+ karcinomu prsu,** které před vakcinací podstoupily standardní léčbu, dosáhla tato vakcína **pětiletou dobu bez známek onemocnění (disease-free survival – DFS) 89,7 vs. 80,2 % v kontrolní skupině** ($p = 0,08$). **Pokud by se v úvahu vzaly pouze pacientky, jež obdržely optimální dávku vakcíny, byl by pětiletý DFS 94,6 %.** Současně bylo u skutečně vakcinovaných pacientek pozorováno snížení Treg a zvýšení počtu paměťových T lymfocytů v periferní krvi. Tolerance léčby byla velmi dobrá, z lokálních potíží se nejčastěji vyskytovalo zarudnutí a svědění v místě aplikace, ze systémových příznaků se jednalo zejména o známé nežádoucí účinky léčby G-CSF (bolesti skeletu, chřipce podobné příznaky, únava) [9]. Na tuto studii navázala **randomizovaná studie PRESENT**, ve které je vakcína podávána pacientkám s karcinomem prsu s nízkou nebo středně zvýšenou expresí HER2 receptoru (IHC 1+ nebo 2+), které

mají pro postižení regionálních lymfatických uzlin zvýšené riziko relapsu [18]. Dále je vakcína testována ve společném adjuvantním podání s trastuzumabem v klinických studiích zaměřených jak na HER2 pozitivní, tak i HER2 negativní karcinom prsu. **Další klinické studie probíhají s monoantigenní vakcínou s peptidem GP2 a s polyantigenní vakcínou s peptidy GP2 a AE37.** Peptid AE37 je epitopem HER2 receptoru, který je přednostně prezentován glykoproteiny MHC II. třídy. To by mělo vést k intenzivnější stimulaci zejména CD4⁺ (Th) lymfocytů a k vyšší pravděpodobnosti vzniku imunologické paměti [3,11].

Kromě peptidových vakcín byly proti HER2 pozitivním nádorovým buňkám vyvinuty i **živé buněčné vakcíny** [2,3]. **U pacientek s rizikovým DCIS** exprimujícím HER2 receptor byly provedeny dvě **prospektivní klinické studie** a výsledek jejich společné retrospektivní analýzy byl publikován v roce 2013 [19]. Celkem 48 pacientkám byla čtyři týdny před operací aplikována vakcína obsahující APC vystavené směsi HER2 peptidů a aktivované INF- γ a bakteriálním lipopolysacharidem. Do studie byly zařazeny pacientky s DCIS, ve kterém byla imunohistochemicky (IHC) prokázána zvýšená exprese HER2 receptoru alespoň na stupni 2+ (IHC HER2 2+ nebo 3+). Z nežádoucích účinků vakcinace se vyskytly teploty, zimnice, únava, bolestivost v místě aplikace, ale nikdy nepřekročily 2. stupeň závažnosti. Po vakcinaci došlo k poklesu exprese molekuly CTLA-4 na periferních T lymfocytech a u 94 %, resp. 89 % pacientek se zvýšil počet anti-HER2 specifických CD4⁺ (Th) a CD8⁺ (Tc) lymfocytů. **U 21 z 38 (55 %) hodnotitelných pacientek byla zaznamenána odpověď na vakcinaci, z toho u 9 (23,7 %) nastala kompletní regrese DCIS a u 12 (31,6 %) došlo k min. 20% úbytku HER2 pozitivních buněk a ke zmenšení DCIS.** Klinická odpověď nastala častěji u DCIS s HER2 expresí hodnocenou imunohistochemicky IHC 2+ než IHC 3+ (100 vs. 39,3 %; $p = 0,0019$), na straně druhé počet kompletních regresí se mezi oběma skupinami nelišil (30 vs. 21,4 %; $p = 0,67$). Odlišné pozorování bylo ve vztahu k expresi estrogenního receptoru (ER). Zatímco kli-

nická odpověď se mezi skupinou ER+ a ER– DCIS nelišila (61,9 vs. 47,1 %), ke kompletní regresi DCIS došlo častěji u ER– DCIS (38,1 vs. 5,9 %; $p = 0,03$). Obecně ke kompletním regresím DCIS docházelo zejména ve skupině ER– DCIS s expresí HER2 hodnocenou jako IHC 2+ (3 z 5 případů, 60 %). V kontrolní skupině pacientek nebyla pozorována žádná klinická odpověď DCIS. Účinnost anti-HER2 cílené vakcíny vůči nádorům bez průkazu amplifikace *Her-2/neu* genu autoři vysvětlují existencí nízké až střední exprese HER2 receptoru u těchto nádorů, včetně HER2 exprese na kmenových nádorových buňkách. Vakcínou se tak dosahuje eliminace těchto typů buněk, které jsou pro progresi nádoru a riziko jeho rekurence nejdůležitější. Získané výsledky vyzývají ke vzniku klinické studie zkoumající anti-HER2 vakcinaci v prevenci rekurence ER–/HER2+ DCIS [19].

V jiné pilotní studii byla 18 pacientkám s HER2 pozitivním metastatickým karcinomem prsu aplikována autologní vakcína APC, které byly *ex vivo* aktivovány rekombinantním fúzním proteinem obsahujícím sekvence z intra- a extracelulární části HER2 receptoru, napojené na GM-CSF (Lapuleucel-T) [20]. Jiná léčba nebyla podávána. U jedné pacientky byla zaznamenána parciální odpověď trvající déle než šest měsíců, u dalších tří stabilizace onemocnění trvající přes jeden rok. I přes další souběžná měření se nepodařilo zjistit prediktory odpovědi na léčbu. Toxicita byla minimální [21].

Vakcíny proti MUC1 antigenu

MUC1 je extenzivně glykosilovaný glykoprotein přítomný na povrchu buněk. Obecnou funkcí mucinů je ochrana buněk před patogeny. **Jeho zvýšená exprese (až 100násobně) je detekována u většiny epitelálních karcinomů,** zejména však u plic, tlustého střeva, prsu, pankreatu a ovariálního karcinomu, kde plní funkci ochrany nádorových buněk před průnikem hydrofobních protinádorových léčiv a před přímým kontaktem s buňkami imunitního systému. Současně tento membránový protein vytváří podmínky, kdy dochází k těsnějšímu kontaktu receptorů růstových faktorů s jejich auto- a parakrině produkovanými ligandy nebo dimerizačními part-

nery. To vede k jejich aktivaci a **dává nádorovým buňkám existenční výhody projevující se vyšší biologickou agresivitou, rezistencí k anti-HER2 a anti-ER terapii** [3,11,22,23]. Nádorový marker **CA15-3** je ve své podstatě určitá solubilní část proteinu MUC1. MUC1 má vícero epitopů, které mohou být detekovány (např. CA27.29) nebo pro svou silnou imunogenicitu využity ke konstrukci vakcín (např. Sialyl-Tn epitop) [3]. Posledně jmenovaný je základem protinádorové **vakcíny Theratope™**, která prošla až do III. fáze klinického zkoušení, a to jak na modelu časného, tak i pokročilého i metastatického karcinomu prsu [24]. Vakcína je složená ze Sialyl-Tn antigenu (STn), který je konjugovaný k imunogennímu nosiči KLH (keyhole limpet hemocyanin), a adjuvans detox-B bakteriálního původu. Z výsledků, které jsou k dispozici, lze předvídat její případné uplatnění zejména u lumenálních karcinomů. **U 180 pacientek s metastatickým karcinomem prsu, které po iniciální chemoterapii byly bez progresu a pokračovaly v léčbě hormonoterapií** (ať již tamoxifenem, nebo inhibitory aromatázy), **vedla vakcinace k prodloužení OS u těch žen, v jejichž krvi byly po vakcinaci detekovány zvýšené hladiny protilátky proti OSM (ovine sub maxillary mucin), což je protein vyznačující se strukturou velmi bohatou na STn (OS 39,6 vs. 25,4 měsíce; p = 0,005, ženy s vysokým vs. nízkým titrem OSM protilátky). Výše uvedená kohorta pocházela z randomizované klinické studie čítající celkem 1 028 pacientek, u ostatních podskupin však podobný efekt vakcinace nebyl pozorován [24]. Podobně v pilotní studii fáze III u pacientek s karcinomem prsu exprimujícím estrogenový receptor, diagnostikovaných ve II. klinickém stadiu a léčených adjuvantní hormonoterapií tamoxifenem bylo dosaženo lepších výsledků ve vakcinované skupině (pětileté přežití bez relapsu 100 vs. 73 %; p = 0,0292, 12leté přežití bez relapsu 87,5 vs. 40 %; p = 0,02) [21]. Nebyly zjištěny žádné závažné akutní ani pozdní nežádoucí účinky ve vztahu k vakcinaci. V této studii však byl použit jiný peptid MUC1 proteinu obsahující opakující se motiv 20 aminokyselin fúzovaný s GST**

(glutathion-S-transferaza), navázaný kovalentně k oxidovanému mannanu [21].

Vakcíny proti

karcinoembryonálnímu antigenu

Karcinoembryonální antigen (CEA) je glykoprotein uplatňující se v mezibuněčném kontaktu, jehož zvýšená exprese je charakteristická pro buňky vyvíjejícího se gastrointestinálního traktu v lidském plodu. Jeho solubilní frakci lze ve velmi nízké koncentraci detekovat i u zdravých dospělých, zejména kuřáků, nebo u některých nemaligních onemocnění. Plazmatická hladina CEA významně narůstá u pacientů s karcinomem v oblasti zažívacího traktu, plic, prsu, případně dalších, které se vyznačují jeho zvýšenou expresí. Tyto skutečnosti jsou na straně jedné dobrým předpokladem pro vývoj protinádorové vakcíny, na straně druhé **imunitní systém člověka je za normálních okolností vůči tomuto antigenu tolerantní** [25,26]. Tuto překážku je možné překonat použitím rekombinantních vakcín, které současně obsahují kostimulační molekuly T lymfocytů (např. B7-1, ICAM-1, LFA-3) a vhodná adjuvans. **PANVAC™** je příkladem takové vakcíny [27]. Jedná se o poxvirovou DNA rekombinantní vakcínu, která obsahuje transgeny pro uvedené tři kostimulační molekuly (souhrnně označovány „TRICOM“) a pro antigeny CEA a MUC1. Jako adjuvans slouží GM-CSF, který stimuluje migraci a maturaci APC. Finálně dochází ke vzniku antigenně (anti-CEA, anti-MUC1) specifických T lymfocytů zodpovědných za protinádorovou odpověď. Jako nosič může být použit buď virus ptačích neštovic (poxvirus z rodu Avipoxvirus – „fowlpox“), nebo virus vakcinie (poxvirus z rodu Orthopoxvirus), vůči kterému však mohou častěji vznikat neutralizační protilátky [26,28]. **Výsledky pilotní klinické studie, která zahrnovala 12 značně předléčených pacientek s metastatickým karcinomem prsu, prokázaly známky účinnosti této vakcíny. Přestože medián času do progresu byl relativně krátký (2,5 měsíce; rozpětí 1–37), čtyři pacientky dosáhly stabilizace onemocnění a jedna parciální remise (PFS v rozpětí 4–37 měsíců). Uvedené případy měly společné relativně menší předléčenost (0–3 linie paliativní**

léčby) a rozsah onemocnění ve srovnání s pacientkami, jejichž nádory po vakcinaci progredovaly (2–6 linií). Léčba byla dobře tolerována, bez výskytu toxicity 3. nebo 4. stupně, pětina pacientek měla reakci v místě aplikace vakcíny [27].

Ostatní vakcíny

Za zmínku stojí vakcína proti mammaglobinu-A. **Mammaglobin-A** je nádorově specifický antigen (glykoprotein) exprimovaný na povrchu 40–80 % primárních karcinomů prsu. Klinického zkoušení dosáhla vakcína založená na plazmidové DNA kódující mammaglobin-A a DNA virový promotor (konkrétně z CMV viru), který zajišťuje stálou expresi mammaglobinu-A [3,29]. Do klinické studie fáze I byly zařazeny pacientky s metastatickým karcinomem prsu exprimujícím mammaglobin-A, u kterých bylo dosaženo alespoň 30 dnů stabilizace onemocnění od poslední dávky paliativní chemoterapie nebo hormonoterapie. Vakcinovaných pacientek bylo ve výsledku 14, dalších 12 pacientek, u kterých při screeningu nebyl potvrzen potřebný HLA fenotyp (mammaglobin-A je prezentován pomocí glykoproteinů MHC I. třídy HLA-A2 a HLA-A3), vytvořilo kontrolní skupinu. Ve skupině vakcinovaných pacientek bylo k 6. měsíci od zahájení vakcinace zaznamenáno méně progresu ve srovnání s kontrolní skupinou (šestiměsíční PFS 53 vs. 33 %; p = 0,011). S vakcínou probíhá klinická studie u pacientek s neoadjuvantní endokrinní léčbou [29].

V současné době jsou ve studiích I. a II. fáze, do kterých lze zařazovat pacientky s karcinomem prsu, testovány další vakcíny cílené na nádorově specifické antigeny, např. **MAGE-A3, NY-ESO-1, hTERT, WT1** [3,7]. Až na výjimky nejsou jejich výsledky známy nebo počty zařazených pacientek jsou tak nízké, že je nelze hodnotit. Pouze v případě vakcíny proti WT1 (Wilms tumour protein) víme, že u obou pacientek s metastatickým karcinomem prsu, které byly zařazeny do pilotní studie, došlo k redukci metastatických ložisek [30].

Agonisté a antagonisté kontrolních bodů imunitní reakce

Vznik a rozsah protinádorové imunitní reakce závisí nejenom na antigenu a způ-

sobu jeho prezentace imunokompetentním buňkám, ale i na interakcích dalších receptorů a ligandů, které zesílí nebo utlumí proces maturace a aktivace efektorových a paměťových T lymfocytů. Jedná se o receptory kontrolních bodů imunitní reakce a jejich ligandy, které mohou být exprimovány různými buňkami v mikroprostředí nádoru (např. T lymfocyty, APC, makrofágy, fibroblasty) i nádorovými buňkami samotnými. Z hlediska dosaženého výsledku rozlišujeme agonisty a antagonisty kontrolních bodů imunitní reakce. **K agonistům řadíme receptory a jejich agonisticky působící ligandy, které urychlují aktivaci, maturaci, expanzi a přežívání T lymfocytů.** Jedná se např. o receptory/li-gandy: CD27/CD70; CD28/CD80 a CD86; CD40/CD40L; CD122/IL-2; CD137/CD137L; OX40(CD154)/OX40L(CD154L); GITR(AITR)/GITRL(AITRL); ICOS(CD278)/ICOSL [2,3]. O síle aktivace imunitní reakce, kterých jsou tyto molekuly schopny, jsme se mohli přesvědčit při realizaci klinické studie fáze 0/I v roce 2006, v rámci které byla šesti dobrovolníkům podána humanizovaná monoklonální protilátka TGN1412 (**CD28-SuperMAB**) působící jako silný agonista CD28 receptoru. Chybný protokol studie (počínaje nevhodnou iniciační dávkou léčiva odvozenou na zvířecím modelu s odlišně fungujícími kontrolními body imunitní reakce a konče absencí bezpečnostních prvků při prvním testování látky na člověku) **vedl k akutnímu a těžkému multiorganovému selhání u čtyř ze šesti dobrovolníků na podkladě enormní cytokinové bouře** [31]. V současnosti probíhají klinické studie časně fáze, do kterých mohou být zařazeny i pacientky s karcinomem prsu, s agonisticky působícími monoklonálními protilátkami proti CD40(APX005M), CD137(BMS-663 513), OX40(MEDI6469), GITR(TRX518, MEDI1873). **Antagonisté kontrolních bodů imunitní reakce naopak utlumují aktivaci, maturaci a efektorovou funkci T lymfocytů.** Mezi receptory s tímto účinkem a k jejich agonisticky působícím ligandům patří molekuly A2AR (receptor)/adenozin (ligand). **CTLA-4** (CD152)/CD80 a CD86, KIR/glykoproteiny MHC I. třídy, **LAG3**/glykoproteiny MHC II. třídy, **PD-1/PD-L1** a **PD-L2**,

TIM-3/galectin-9, dále zde řadíme ligandy BTLA(CD272), **B7-H3**(CD276) a **B7-H4** (VTCN1)/CD28, VISTA a enzym IDO (indolamindeoxygenáza) [2,3].

CTLA-4 zprostředkovaná inhibice imunitní reakce

K aktivaci signální dráhy CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) dochází po kontaktu Th lymfocytu s ligandy CD80 (B7-1) a CD86 (B7-2) na povrchu APC.

Nastává utlumení imunitní odpovědi zprostředkované T lymfocyty [11]. Přestože naprostá většina prací udává, že exprese tohoto antigenu je omezena výhradně na TIL, existují publikace, které prokazují přítomnost CTLA-4 v cytoplazmě nádorových buněk karcinomu prsu. Zvýšená denzita CTLA-4 pozitivních TIL se nachází u více než poloviny případů karcinomu prsu a častěji je spojována se sice agresivními nádory, ale s pozitivní prognózou. Naopak pozitivní nádorová exprese CTLA-4 detekovatelná u cca jedné třetiny karcinomů je asociována s vyšší agresivitou onemocnění a horší prognózou, a to nezávisle na průkazu zvýšeného počtu TIL v nádoru [32]. V klinické praxi jsou užívány monoklonální protilátky proti CTLA-4 **ipilimumab** (Yervoy™) a **tremelimumab**, byť v jiné indikaci než k léčbě karcinomu prsu.

Velmi zajímavou strategii zapojení imunoterapie do léčby karcinomu prsu provedli v Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, kde **ipilimumab podávali neoadjuvantně pacientkám s plánovanou mastektomií** pro nemetastatický karcinom prsu. Přibližně 1–2 týdny (D8–D15) před operací obdržely jednorázovou dávku ipilimumabu 10 mg/kg, po které (D7–D10) byla provedena kryoblace nádorového ložiska a následovala operace (D0) [33]. U šesti takto léčených pacientek došlo k významné aktivaci imunitního systému (aktivaci a expanzi cytotoxických a pomocných T lymfocytů, zvýšené plazmatické koncentraci INF- γ) ve srovnání s kontrolními skupinami (pouze kryoblace nebo pouze ipilimumab). Léčba byla dobře tolerována [33]. Ipilimumab je v současnosti testován rovněž v kombinaci s nivolumabem a inhibítozem histonových deacetyláz (viz níže). V případě **tremeli-**

mumabu zmíníme studii, do které bylo zařazeno 26 pacientek s metastatickým karcinomem prsu exprimujícím ER, kterým byl standardně podáván exemestan a společně s ním tremelimumab v dávce 3–10 mg/kg po 28 nebo 90 dnech. Léčba byla doprovázena značnou toxicitou, více než 40 % pacientek mělo průjem a svědění, u pěti byla nutná redukce dávky. Maximální tolerovaná dávka byla 6 mg/kg aplikovaná po 90 dnech. Nejlepší dosaženou odpovědí byla stabilizace onemocnění po dobu alespoň 12 týdnů (42 %), současně došlo k expanzi aktivovaných pomocných a cytotoxických T lymfocytů [34].

PD-1 zprostředkovaná inhibice imunitní reakce

Signální dráha PD-1 patří k hlavním kontrolním bodům imunitní reakce. Vlastní PD-1 receptor je exprimován na povrchu aktivovaných lymfocytů. Jeho ligand PD-L1 (známý i pod označením B7-H1) je přítomný na TIL a dalších imunitních buňkách, ale může se ve zvýšené míře nacházet i na nádorových buňkách [35]. V případě karcinomu prsu se údaje o expresi PD-1 a PD-L1 nádorovými buňkami nebo TIL liší, a to v závislosti na metodice hodnocení a typu nádoru. Přibližně třetina nádorových buněk a polovina TIL exprimuje PD-L1. U triple negativního karcinomu prsu (triple negative breast cancer – TNBC) je nádorová exprese PD-L1 detekována u 19–59 % případů. Přitom PD-L1 exprimující TNBC jsou častěji infiltrovány TIL (40–89 %), které rovněž exprimují PD-L1 [2,3,7,36]. Zvýšená exprese PD-L1 byla zaznamenána zejména v nádorech s mutací PTEN, p53 a PIK3CA [10]. Obecně je přítomnost těchto molekul asociována s agresivitou nádoru a slabší imunitní reakcí vůči nádoru. Jednoznačný prognostický význam ve vztahu k expresi PD-1 nebo PD-L1 nebyl u karcinomu prsu zjištěn. Existují práce prokazující jejich asociaci s jak příznivým, tak i negativním vývojem nádorového onemocnění [2,3,35,36]. Případný pozitivní prognostický význam exprese PD-1/PD-L1 je dáván více do souvislosti se souběžně zvýšenou infiltrací nádoru TIL, která reflektuje celkovou protinádorovou imunitní odpověď [2,35,36].

Jednou z prvních monoklonálních protilátek proti PD-1 je nivolumab [11]. **Nivolumab** (Opdivo™) je v současnosti testován u metastatického HER2 negativního karcinomu prsu v kombinaci s ipilimumabem a inhibítozem histonových deacetyláz, další studie probíhá v kombinaci s nab-paklitaxelem a u pacientek s předléčeným metastatickým TNBC je nivolumab aplikován v dávce 3 mg/kg a 2 týdny navazující na radioterapii nebo na dvoutýdenní indukční chemoterapii nízkodávkovaným doxorubicinem (15 mg 1× týdně), cyklofosfamidem (50 mg denně) či cisplatinou (40 mg 1× týdně) [37–39]. Jedná se o studie fáze I nebo II s předpokládaným ukončením v roce 2017, v případě druhé uvedené studie v roce 2019. Kromě nivolumabu probíhají klinické studie u karcinomu prsu i s dalšími protilátkami proti PD-L1: **atezolizumabem** (MPDL3280A) a **pembrolizumabem** [2]. Podobně jako u nivolumabu i tyto protilátky dosáhly významných léčebných úspěchů u jiných malignit, zejména melanomu a bronchogenního karcinomu. **Pembrolizumab** (Keytruda™) v dávce 10 mg/kg a 2 týdny byl hodnocen u 32 předléčených pacientek s metastatickým TNBC. Objektivní odpověď na léčbu nastala u 18,5 % pacientek (z toho jedna kompletní remise) a medián času do progresu činil 18 týdnů [40]. S protilátkou MPDL3280A proběhly klinické studie časné fáze, do kterých bylo možné zařazovat rovněž pacientky s metastatickým karcinomem prsu. V jedné z nich byla 27 pacientkám se značně předléčeným TNBC (89 % prodělalo více než čtyři linie jakékoliv systémové léčby) podáván **atezolizumab** v dávce 15 nebo 20 mg/kg, případně ve fixní dávce 1 200 mg, u všech žilní aplikací a po třech týdnech. U 21 pacientek s nádory infiltrovanými buňkami imunitního systému exprimujícími PD-L1 (IHC 2+ a 3+, resp. exprese ≥ 5 %) nastala odpověď na léčbu u 24 %, z toho se jednalo o tři parciální remise a dvě kompletní remise. Autoři rovněž zaznamenali pacientku s pseudoprogresí sledovaných lézí. Ve 24. týdnu od podání léčby bylo bez známky progresu 33 % pacientek. Nežádoucí účinky jakéhokoliv stupně byly v celé kohortě zaznamenány u 67 %

pacientek, nejčastěji se jednalo o únavu (22 %), horečky (15 %), neutropenii a nevolnost (po 15 %). U tří (11 %) pacientek nastala toxicita 3. stupně (nedostatečnost funkce nadledvinek, neutropenie a leukopenie, nevolnost, zvracení), u jedné pacientky 5. stupně (plicní hypertenze u pacientky s defektem síňového septa srdce) [14]. V současnosti probíhají studie u pacientek s TNBC, kterým je podávána anti-PD-L1 protilátka MPDL3280A společně s nab-paklitaxelem v neoadjuvanci a v léčbě metastatického onemocnění [41].

LAG3 zprostředkovaná inhibice imunitní reakce

V roce 2010 byla publikována studie fáze I, ve které pacientky s předléčeným metastatickým karcinomem prsu dostávaly chemoterapii (paklitaxel 80 mg/m² týdně s jedním vynecháním po třech aplikacích) společně s látkou IMP321 (fúzní protein LAG3 s imunoglobulinem) podávanou po dvou týdnech podkožně [42]. IMP321 stimuluje glykoproteiny MHC II. třídy na povrchu dendritických buněk, což vede k expanzi aktivovaných a paměťových efektorových Tc lymfocytů (CD8⁺) a NK buněk. Z 30 hodnotitelných pacientek byl za šest měsíců od zahájení léčby přítomný klinický efekt v podobě stabilizace nebo regrese onemocnění u 27 (90 %), z nichž 15 (50 %) dosáhlo parciální remise a jedna kompletní remise. V porovnání s historickými kontrolami pro uvedený režim paklitaxelu je to významně lepší odpověď (klinický benefit 90 vs. 50 % v šesti měsících). Z hlediska toxicity byly u tří pacientek zaznamenány nežádoucí účinky stupně 3, a to neuropatie, alergická reakce a neutropenie, ale v jiné studii, kde byla látka aplikována samotná, nedošlo k výskytu žádných nežádoucích účinků. Hlavním účinkem LAG3 je antagonistické působení na kontrolní body imunitní reakce s efektem suprese aktivity a proliferace T lymfocytů, včetně Treg [2]. Od monoklonální protilátky blokující LAG3 (BMS-986016) se očekává vyšší stimulace protinádorové účinnosti imunity než od léčiv cílících na CTLA-4 nebo PD-1, neboť současně povedou k aktivaci efektorových T lymfocytů a inhibici supresorového působení Treg lymfocytů [2,42].

Systémová a lokální léčba karcinomu prsu a její imunomodulační účinek chemoterapie

Na straně jedné chemoterapie i cílená léčba mohou být doprovázeny značným poklesem obranyschopnosti organismu proti infekcím, tedy imunosupresivním účinkem. Na straně druhé je u těchto látek známý i jejich pozitivní vliv na protinádorovou funkci imunitního systému. Výsledný efekt závisí nejenom na látce a její dávce, ale i na způsobu podávání, typu nádoru a jeho mikroprostředí a v neposlední řadě i na celkovém stavu pacienta [13].

Z cytostatik, která se používají v léčbě karcinomu prsu, byl pozitivní účinek na protinádorovou imunitu prokázán u cyklofosfamidu, doxorubicinu, paklitaxelu, gemcitabinu, cisplatinu, 5-fluorouracilu a metotrexátu [1,13]. Mechanismů tohoto účinku je několik. V první řadě se jedná o **navození imunogenní smrti**, při které kromě zvyšující se dostupnosti nádorově specifických antigenů dochází k expresi imunogenních molekul (HSP70, HSP90, calreticulin, HMBG1) na povrchu nádorových buněk a k jejich uvolňování do okolí. To vede k maturaci a aktivaci APC, efektorových Th a Tc lymfocytů a produkci cytokinů charakteristických pro destruktivní odpověď imunitního systému (TNF- α , INF- γ a interleukin IL-2). Druhý způsob spočívá v **senzitivizaci nádorových buněk ke smrticímu účinku T lymfocytů**, který vykonávají prostřednictvím sekrece perforinu, granzymu-B nebo Fas ligandu. Třetí cestou je **selektivní inhibice Treg a nezralých myeloidních buněk** tlumících imunitní odpověď. V neposlední řadě jsou některá cytostatika schopna **ovlivnit expresi agonistů a antagonistů kontrolních bodů imunitní reakce** na povrchu nádorových imunitních buněk (tab. 2) [2,13].

Zcela zásadní roli ve vztahu k imunitní reakci hraje dávka cytostatika a způsob jeho podání. Několik klinických studií prokázalo, že chceme-li kombinovat chemoterapii a živé protinádorové vakcíny, je předcházející nebo souběžná léčba standardními dávkami cytostatik spojena spíše s horšími vý-

Tab. 2. Imunomodulační účinek cytostatik.

Látka	Mechanismus účinku					
	navození imunogenní smrti	zvýšení dostupnosti nádorových antigenů	aktivace antigen prezentujících buněk	inhibice Treg lymfocytů	snížení nádorové exprese PD-L1	senzitivizace nádorových buněk k cytotoxickému účinku T lymfocytů
DOXO	✓	✓	✓		✓	✓
CFA	✓	✓	✓	✓		✓
PAKLI	✓	✓	✓	✓		✓
5-FU		✓		✓		✓
GEM	✓					
cDDP				✓		✓
MTX			✓			

DOXO – doxorubicin, CFA – cyklofosfamid, PAKLI – paklitaxel, 5-FU – 5-fluorouracil, GEM – gemcitabin, cDDP – cisplatina, MTX – metotrexát. Odkazy na literaturu viz text článku.

sledky imunoterapie [13]. Naopak **aplikace nízkých dávek cytostatik** – ať již **jednorázově** před vakcinací (např. cyklofosfamid 200 mg/m²), **nebo metronomicky** (např. cyklofosfamid 50 mg ve fixní denní dávce nebo doxorubicin 35 mg/m² 1× týdně) po vakcinaci – vedla k vyššímu výskytu nádorově specifických protilátek a aktivaci efektorových T lymfocytů, jak ukázala studie u pacientek s karcinomem prsu očkovaných vakcínou na bázi dendritických buněk, cílenou proti HER2 receptoru. Při tomto způsobu podávání cytostatik je zřejmě jejich působení vybalancováno co nejvíce ve prospěch potlačení imunosupresivních Treg lymfocytů [43].

Imunomodulační účinek cílené léčby monoklonálními protilátkami

Podobně jako chemoterapie i **cílená léčba monoklonálními protilátkami proti nádorovým antigenům** může aktivovat některé funkce přirozené imunitní reakce a tím posilovat svůj vlastní protinádorový účinek. Jedná se o **aktivaci mechanismu buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách** (tzv. **ADCC** – antibody dependent cellular cytotoxicity) **a cytotoxicity zprostředkované komplementem** (tzv. **CDC** – complement dependent cytotoxicity) [3,11,12].

V obou případech se musí nejprve navázat monoklonální protilátka k epitopu cílové molekuly na povrchu nádorové buňky (např. k HER2 receptoru). Po ob-

sazení všech vazebných míst dochází v podstatě k opsonizaci nádorové buňky monoklonální protilátkou. Spuštění ADCC cytotoxicity nastane tehdy, naváže-li se k Fc fragmentu uvedené monoklonální protilátky NK buňka nebo makrofág, a to prostřednictvím svého Fc-γRIIIA receptoru. Mechanismus CDC cytotoxicity je aktivován poté, co se k Fc fragmentu naváže C1q podjednotka C1 komplexu komplementu a spustí se komplementová kaskáda. V současnosti se používají nejvíce monoklonální protilátky IgG třídy, a to zejména podtřídy IgG1, neboť vykazují příznivou farmakokinetiku (poločas 21 dnů) a efektorové vlastnosti. **Přirozená schopnost aktivace ADCC a CDC cytotoxicity v závislosti na podtřídě monoklonální protilátky je následující: IgG1 ≥ IgG3 >> IgG4 ≥ IgG2 pro ADCC a IgG3 ≥ IgG1 >> IgG2 ≈ IgG4 pro CDC.** Vazebná místa v oblastech Fc fragmentu lze však cíleně konstruovat tak, aby se významně zvýšila jejich afinita k Fc-γR receptorům nebo k C1 komplexu komplementu [44].

Zavedení **trastuzumabu** (Herceptin™) do terapie HER2+ karcinomu prsu se stalo milníkem v léčbě tohoto onemocnění. Hlavním protinádorovým účinkem této humanizované monoklonální protilátky (IgG1 podtřídy) proti HER2 receptoru je inhibice jeho signální dráhy, ke které dochází po navázání trastuzumabu na příslušný epitop extracelu-

lární domény HER2 receptoru [11,45]. Současně však může docházet i k aktivaci ADCC a CDC protinádorové reakce. Kromě intravenózně podávané vznikla i podkožně aplikovatelná forma trastuzumabu, která by teoreticky měla mít silnější potenciál stimulovat protinádorovou imunitu. Vyvinuty byly i další modifikace trastuzumabu, např. preparát **T-DM1** (Kadcyla™), kde je trastuzumab konjugován s velmi účinným cytostatikem DM1 (emtansin) z řady mitotických jedů. Od jeho cíleného působení na HER2+ nádorové buňky se očekává navození jejich imunogenní smrti [11,46].

Pertuzumab (Perjeta™) je další humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 podtřídy proti HER2 receptoru vazající se však na jiný epitop jeho extracelulární domény než trastuzumab [11]. Vysoká protinádorová účinnost pertuzumabu v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem byla prokázána v několika klinických studiích. Při neoadjuvantním podání došlo až ke zdvojnásobení počtu patologických kompletních remisí (studie NeoSphere), v léčbě metastatického onemocnění pak k významnému prodloužení OS (studie CLEOPATRA). Další klinické studie probíhají (APHINITY, PHEREXA, MARIANNE, TRYPHAENA) [47,48]. Z preklinických experimentů vyplývá, že pertuzumab mnohem silněji stimuluje ADCC protinádorovou toxicitu než trastuzumab [49].

Ertumaxomab (Rexomun™) je polyvalentní hybridní monoklonální protilátka, která se současně váže k **HER2 receptoru** nádorových buněk, k **CD3 receptoru** T lymfocytů a svým IgG2 Fc fragmentem k **Fc-γ receptoru** I a III na povrchu buněk imunitního systému (monocytů, makrofágů, NK a dendritických buněk). Touto vazbou je schopna do úzkého kontaktu dostat nádorovou buňku exprimující HER2 receptor, T lymfocyt a další imunokompetentní buňku, což by mělo vést ke smrti nádorové buňky a její fagocytóze. Vazebné místo na HER2 receptoru je odlišné od míst, kde se váže trastuzumab a pertuzumab [50]. V roce 2014 publikované výsledky pilotní studie fáze I, do které bylo zařazeno 11 značně předléčených pacientů s různými malignitami exprimujícími HER2 receptor, potvrdily tuto hypotézu – jedna parciální remise (pacientka s karcinomem prsu, jedna ze čtyř ve studii), další dva pacienti dosáhli stabilizace onemocnění. Toxicita léčby byla tolerovatelná (nejčastěji únava, nevolnost, průjem), bez výskytu 3. a 4. stupně závažnosti [51]. Určitou opatrnost by měla vyvolávat informace, že ve vyšších koncentracích ertumaxomab vedl k fosforylaci (tj. aktivaci) HER2 receptoru. To samo o sobě by ještě nemuselo znamenat riziko pro použití této látky, zejména pokud by se prokázala její vysoká účinnost v eradikaci minimální reziduální choroby, případně by se podával v kombinaci s jinou anti-HER2 cílenou monoklonální protilátkou [11].

V časných fázích klinického testování u karcinomu prsu jsou humanizované **protilátky proti IGF-IR** (receptor pro inzulinu podobný růstový faktor 1) **figitumumab**, **AVE-1642**, **R-1507**, **cixutumumab** a **dalotuzumab**. Dosavadní výsledky ukazují na relativně dobrou toleranci léčby a potenciální protinádorový účinek. Ve vývoji a klinickém výzkumu jsou další monoklonální protilátky cílící na antigeny exprimované nádorovými kmenovými buňkami: **bivatuzumab mertansin**, což je **anti-CD44v6** monoklonální protilátka s navázaným mertansinem, látkou strukturně odvozenou od emtansinu (DM1), a **solitomab** – **anti-EpCAM/anti-CD3** bispecifická monoklonální protilátka vázající se k EpCAM

molekule na povrchu nádorových buněk a k CD3 receptoru T lymfocytů [2,3,11].

Imunomodulační účinek radioterapie

I radioterapie, kromě svého vlastního destrukčního působení na nádor a jeho stroma, je schopna lokálně i systémově potencovat imunitní protinádorovou reakci. Podobně jako u chemoterapie děje se tak zejména skrze uvolňování nádorových antigenů při rozpadu zářením poškozených buněk, a u některých malignit i zvýšením exprese imunogenních molekul a navozením imunogenní smrti. Již probíhají studie, které kombinují různé způsoby ozáření nádoru s aplikací vakcín nebo inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce. Bohužel, není vůbec jasné jaké mají být frakcionace, celková dávka, rozsah ozařovaného pole či časování radioterapie, aby bylo potenciace účinku imunoterapie vůbec dosaženo [52].

Predikce odpovědi na imunoterapii

Otázka predikce odpovědi karcinomu prsu na imunoterapii má celou řadu otazníků, které bude možné adekvátně řešit až poté, co budou k dispozici dostatečné počty takto léčených patientek s výsledky jejich dlouhodobého sledování. V současnosti se prediktory hledají na úrovni imunokompetentních buněk (výchozí stav a změny ve výskytu TIL nebo jednotlivých subtypů lymfocytů, APC, NK buněk at' již v nádoru, nebo v periferní krvi) nebo regulátorů kontrolních bodů imunitní reakce exprimovaných těmito i nádorovými buňkami (výchozí stav a změny exprese PD-1, PD-L1, CTLA-4 a dalších molekul). Rovněž se analyzují séra pacientů a zjišťuje se přítomnost přirozených protilátek proti nádorovým antigenům nebo změny v hladinách cytokinů po aplikované léčbě [7–9,35,36]. Příklady jsou uvedeny u jednotlivých preparátů. Bohužel, není ještě dostatek údajů, aby se prokázal případný prediktivní význam molekulárních podtypů HER2+ a TNBC k imunoterapii [7,8,53]. Zajímavou strategií je monitorace intenzity postvakcinační imunopatologické reakce pomocí kožního testu na průkaz

přecitlivělosti oddáleného typu (delayed type hypersensitivity – DTH). Tento se používá u anti-HER2 peptidové vakcíny NeuVax, kde jeho pozitivita predikuje imunitní odezvu na vakcinaci [54]. Zda se potvrdí jeho význam, ukáží až výsledky studie PRESENT [18]. Zatím se tedy příliš nedaří identifikovat silné prediktory účinnosti imunoterapie. Na základě dílčích výsledků se však předpokládá, že nádory s preexistujícími projevy protinádorové aktivity imunitního systému budou mít lepší odpověď na imunoterapii.

Závěr

V případě karcinomu prsu existují předpoklady pro úspěšné uplatnění imunoterapie v jeho prevenci i léčbě. Vycházejí z dosavadních výsledků klinického hodnocení protinádorových vakcín, kde došlo k největšímu pokroku, a inhibitorů kontrolních bodů imunitní reakce. Současně lze předpokládat vznik dalších studií, které budou hodnotit, zda kombinací různých forem imunoterapie dojde k synergickému protinádorovému působení. V neposlední řadě je možné využít i imunomodulačního účinku některých cytostatik a monoklonálních protilátek, které se již v léčbě tohoto onemocnění používají. Paralelně s vývojem protinádorových imunoterapeutik se rozvíjí hledání prediktorů jejich účinnosti, aby se zamezilo zbytečnému podávání těchto léčiv, které nemusí být bez rizika.

Literatura

- Disis ML, Stanton SE. Can immunity to breast cancer eliminate residual micrometastases? Clin Cancer Res 2013; 19(23): 6398–6403. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0734.
- Cimino-Mathews A, Foote JB, Emens LA. Immune targeting in breast cancer. Oncology (Williston Park) 2015; 29(5): 375–385.
- Ernst B, Anderson KS. Immunotherapy for the treatment of breast cancer. Curr Oncol Rep 2015; 17(2): 5. doi: 10.1007/s11912-014-0426-9.
- Lauerová L, Kocák I. Regulace protinádorové imunity pomocných CD4+ Th1/Th2 lymfocytů. Klin Onkol 2001; 14(5): 154–156.
- DeNardo DG, Brennan DJ, Rexhepaj E et al. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy. Cancer Discov 2011; 1(1): 54–67. doi: 10.1158/2159-8274.CD-10-0028.
- Disis ML, Knutson KL, Schiffman K et al. Pre-existent immunity to the HER-2/neu oncogenic protein in patients with HER-2/neu overexpressing breast and ovarian cancer. Breast Cancer Res Treat 2000; 62(3): 245–252.
- Le Du F, Eckhardt BL, Lim B et al. Is the future of personalized therapy in triple-negative breast cancer

- based on molecular subtype? *Oncotarget* 2015; 6(15): 12890–12908.
8. Liu JC, Voisin V, Bader GD et al. Seventeen-gene signature from enriched Her2/Neu mammary tumor-initiating cells predicts clinical outcome for human HER2+: ER α -breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(15): 5832–5837. doi: 10.1073/pnas.1201105109.
 9. Ibrahim EM, Al-Foheidi ME, Al-Mansour Mm et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148(3): 467–476. doi: 10.1007/s10549-014-3185-2.
 10. Ghebeh H, Mohammed S, Al-Omar A et al. The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. *Neoplasia* 2006; 8(3): 190–198.
 11. Mohit E, Hashemi A, Allahyari M. Breast cancer immunotherapy: monoclonal antibodies and peptide-based vaccines. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10(7): 927–961. doi: 10.1586/1744666X.2014.916211.
 12. Žaloudík J. Perspektivy použití monoklonálních protilátek v protinádorové imunoterapii. In: *Monoklonální protilátky v onkologii*. Praha: Mediforum 2000, Maxdorf: 98–108.
 13. Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res* 2015; 3(5): 436–443. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0064.
 14. Emens LA, Braithel FS, Cassier P et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer (abstract). In: *Proceedings of the Thirty-Seventh Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium*: 2014 Dec 9–13; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res* 2015; 75 (Suppl 9): abstr. nr PD1-6.
 15. Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11(9): 509–524. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.111.
 16. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1099–1105. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0597.
 17. Schneble EJ, Berry JS, Trappey FA et al. The HER2 peptide nelipecimut-S (E75) vaccine (NeuVax™) in breast cancer patients at risk for recurrence: correlation of immunologic data with clinical response. *Immunotherapy* 2014; 6(5): 519–531. doi: 10.2217/imt.14.22.
 18. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety study of NeuVax™ (Nelipecimut-S or E75) vaccine to prevent breast cancer recurrence (PRESENT). [online]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01479244>.
 19. Fracol M, Xu S, Mick R et al. Response to HER-2 pulsed DC1 vaccines is predicted by both HER-2 and estrogen receptor expression in DCIS. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(10): 3233–3239. doi: 10.1245/s10434-013-3119-y.
 20. Park JW, Melisko ME, Esserman LJ et al. Treatment with autologous antigen-presenting cells activated with the HER-2 based antigen Lapuleucel-T: results of a phase I study in immunologic and clinical activity in HER-2 overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3680–3687.
 21. Vassilaros S, Tsiabanis A, Tsikkinis A et al. Up to 15-year clinical follow-up of a pilot Phase III immunotherapy study in stage II breast cancer patients using oxidized mannan-MUC1. *Immunotherapy* 2013; 5(11): 1177–1182. doi: 10.2217/imt.13.126.
 22. Apostolopoulos V, Pietersz GA, Tsiabanis A et al. Pilot phase III immunotherapy study in early-stage breast cancer patients using oxidized mannan-MUC1 [SRCTN71711835]. *Breast Cancer Res* 2006; 8(3): R27.
 23. Raina D, Uchida Y, Kharbanda A et al. Targeting the MUC1-C oncoprotein downregulates HER2 activation and abrogates trastuzumab resistance in breast cancer cells. *Oncogene* 2014; 33(26): 3422–3431. doi: 10.1038/ncr.2013.308.
 24. Ibrahim NK, Murray JL, Zhou D et al. Survival advantage in patients with metastatic breast cancer receiving endocrine therapy plus Sialyl Tn-KLH vaccine: Post Hoc Analysis of a Large Randomized Trial. *J Cancer* 2013; 4(7): 577–584. doi: 10.7150/jca.7028.
 25. Marshall J. Carcinoembryonic antigen-based vaccines. *Semin Oncol* 2003; 30 (3 Suppl 8): 30–36.
 26. Turriziani M, Fantini M, Benvenuto M et al. Carcinoembryonic antigen (CEA)-based cancer vaccines: recent patents and antitumor effects from experimental models to clinical trials. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2012; 7(3): 265–296.
 27. Mohebtash M, Tsang KY, Madan RA et al. A pilot study of MUC-1/CEA/TRICOM poxviral-based vaccine in patients with metastatic breast and ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17(22): 7164–7173.
 28. Mittendorf EA, Clifton GT, Holmes JP et al. Final report of the phase I/II clinical trial of the E75 (nelipecimut-S) vaccine with booster inoculations to prevent disease recurrence in high-risk breast cancer patients. *Ann Oncol* 2014; 25(9): 1735–1742. doi: 10.1093/annonc/ndu211.
 29. Tiriveedhi V, Tucker N, Herndon J et al. Safety and preliminary evidence of biologic efficacy of a mammaglobin-a DNA vaccine in patients with stable metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(23): 5964–5975. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0059.
 30. Morita S, Oka Y, Tsuboi A et al. A phase I/II trial of a WT1 (Wilms' tumor gene) peptide vaccine in patients with solid malignancy: safety assessment based on the phase I data. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36(4): 231–236.
 31. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med* 2006; 355(10): 1018–1028.
 32. Yu H, Yang J, Jiao S et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 expression in human breast cancer: implications for prognosis. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64(7): 853–860.
 33. Diab A, McArthur HL, Solomon SB et al. A pilot study of preoperative (Pre-op), single-dose ipilimumab (Ipi) and/or cryoablation (Cryo) in women (pts) with early-stage/resectable breast cancer (ESBC). *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl): 5S (abstr. 1098).
 34. Vonderheide RH, LoRusso PM, Khalil M et al. Tremelimumab in combination with exemestane in patients with advanced breast cancer and treatment-associated modulation of inducible costimulator expression on patient T cells. *Clin Cancer Res* 2010; 16(13): 3485–3494. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0505.
 35. Moreno BH, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br J Cancer* 2015; 112(9): 1421–1427. doi: 10.1038/bjc.2015.124.
 36. Matsumoto H, Koo SL, Dent R et al. Role of inflammatory infiltrates in triple negative breast cancer. *J Clin Pathol* 2015; 68(7): 506–510. doi: 10.1136/jclinpath-2015-202944.
 37. ClinicalTrials.gov. Safety study of nivolumab with nab-paclitaxel plus or minus gemcitabine in pancreatic cancer, nab-paclitaxel/carboplatin in stage IIIB/IV non-small cell lung cancer or nab-paclitaxel in recurrent metastatic breast cancer. [online]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT02309177>.
 38. ClinicalTrials.gov. Entinostat, nivolumab, and ipilimumab in treating patients with solid tumors that are metastatic or cannot be removed by surgery or locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer. [online]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/result?term=NCT02453620>.
 39. ClinicalTrials.gov. Nivolumab after induction treatment in triple-negative breast cancer (TNBC) patients (TONIC). [online]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT02499367>.
 40. Nanda R, Chow LQ, Dees EC et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer (abstract). In: *Proceedings of the Thirty-Seventh Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium*: 2014 Dec 9–13; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res* 2015; 75 (Suppl 9): abstr. S1-09.
 41. ClinicalTrials.gov. Neoadjuvant trial of nab-paclitaxel and MPDL3280A. [online]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT02499367NCT02530489>.
 42. Brignone C, Gutierrez M, Mefti F et al. First-line chemioimmunotherapy in metastatic breast carcinoma: combination of paclitaxel and IMP321 (LAG-3lg) enhances immune responses and antitumor activity. *J Transl Med* 2010; 8: 71. doi: 10.1186/1479-5876-8-71.
 43. Emens LA, Asquith JM, Leatherman JM et al. Timed sequential treatment with cyclophosphamide, doxorubicin, and an allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting breast tumor vaccine: a chemotherapy dose-ranging factorial study of safety and immune activation. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 5911–5918. doi: 10.1200/JCO.2009.23.3494.
 44. Natsume A, Niwa R, Satoh M. Improving effector functions of antibodies for cancer treatment: enhancing ADCC and CDC. *Drug Des Devel Ther* 2009; 3: 7–16.
 45. Grell P, Svoboda M, Simicková M et al. Trastuzumab in the breast cancer treatment: efficacy and resistance mechanisms. *Klin Onkol* 2009; 22(2): 45–51.
 46. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1209124.
 47. Tsang R, Finn R. Beyond trastuzumab: novel therapeutic strategies in HER2-positive metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2012; 106(1): 6–13. doi: 10.1038/bjc.2011.516.
 48. Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(2): 273–282. doi: 10.1093/annonc/mds328.
 49. Scheuer W, Friess T, Bartscher H et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res* 2009; 69(24): 9330–9336. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4597.
 50. Diermeier-Daucher S, Ortmann O, Buchholz S et al. Tri-functional antibody ertumaxomab: non-immunological effects on Her2 receptor activity and downstream signaling. *Mabs* 2012; 4(5): 614–622. doi: 10.4161/mabs.21003.
 51. Haense N, Pauligk C, Marme F et al. Interim analysis of a phase I/II open label, dose-escalating study to investigate safety, tolerability, and preliminary efficacy of the tri-functional anti-HER2/neu x anti-CD3 antibody ertumaxomab in patients with HER2/neu expressing solid tumors progressing after standard therapy. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl): 5S (abstr. 3055).
 52. Soukup K, Wang X. Radiation meets immunotherapy – a perfect match in the era of combination therapy? *Int J Radiat Biol* 2015; 91(4): 299–305. doi: 10.3109/09553002.2014.995383.
 53. Navrátil J, Fabian P, Palácová M et al. Triple negative breast cancer. *Klin Onkol* 2015; 28(6): 405–415. doi: 10.14735/amko2015405.
 54. Dieci MV, Mathieu MC, Guarneri V et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1698–1704. doi: 10.1093/annonc/mdv239.

Psychologické aspekty nitrožilní léčby v onkologii a tolerance dlouhodobých žilních vstupů

Psychological Aspects of Intravenous Treatment in Oncology and Permanent Venous Access Devices Tolerance

Jokl J.¹, Slováčková K.¹, Maňásek V.², Maňásek V.³

¹ Oddělení klinické psychologie, Komplexní onkologické centrum Nový Jičín, Nemocnice Nový Jičín a.s.

² Oddělení onkologie, Komplexní onkologické centrum Nový Jičín, Nemocnice Nový Jičín a.s.

³ Katedra intenzivní medicíny a forenzních oborů, LF OU v Ostravě

Souhrn

Východiska: Tento příspěvek se zabývá problematikou psychiky pacientů v průběhu nitrožilní léčby. Jelikož jakýkoliv zásah do fyzické integrity jedince se nutně musí odrazit i v jeho psychické rovině, rozhodli jsme se provést průzkum zabývající se tolerancí nitrožilní léčby u onkologicky nemocných. Zvláště jsme se pak zaměřili na snášenlivost dlouhodobých žilních vstupů. **Soubor pacientů a metody:** Cílem této studie bylo deskriptivně popsat povědomí pacientů o způsobu podání parenterálních léčiv, rizicích při aplikaci a rozdílech mezi podáním léčiv do centrálního a periferního řečiště. Ke sběru dat byl sestaven vlastní dotazník, který obsahoval 21 otázek. Následně byl rozdan pacientům na onkologickém oddělení a stacionární onkologických ambulančních v nemocnici Nový Jičín. Pacienti podepsali informovaný souhlas se sběrem dat. V rámci analýzy dat pak bylo použito 100 validních dotazníků. **Výsledky:** Výsledky studie obecně poukazují na to, že pacienti nesnášejí žilní odběry a nitrožilní léčbu optimálně. Nemocní, kteří nějakou formu žilního vstupu mají, s ním jsou většinou spokojeni a vstup tak plní svůj cíl, tedy maximální komfort pacienta. **Závěr:** Z výsledků je patrné, že většina pacientů sice o možných alternativách aplikace parenterálních léčiv ví, nicméně jejich informace o této problematice jsou nedostatečné. Valná většina pacientů by zavedení dlouhodobého vstupu doporučila ostatním pacientům.

Klíčová slova

cévní vstupy – nitrožilní podání – psychologická adaptace – snášenlivost léčiv

Summary

Background: This paper deals with the psyche of patients during intravenous therapy. Since any intervention in the physical integrity of individuals are necessarily reflected in their mental level, we decided to conduct a survey dealing with tolerance of intravenous therapy in cancer patients. Especially, we focused on long-term venous access devices tolerance. **Patients and Methods:** The aim of this study was to evaluate descriptively patients' awareness of the administration of parenteral drugs, risks in the application and the differences between the administration of drugs to the central and peripheral venous system. To collect data, own questionnaire containing 21 questions was compiled. It was distributed to patients in the oncology department and outpatient oncology ward at the hospital Novy Jicin. Patients signed an informed consent for data collection. One hundred valid questionnaires were evaluated in the analysis of the data. **Results:** The results of the study generally indicate that patients do not tolerate venous sampling and intravenous therapy optimally. Patients who have some form of venous access device are mostly satisfied, as it fulfills its mandate of maximum patient comfort. **Conclusion:** The results indicate that most patients know alternatives to peripheral drugs application. However, awareness of this issue is inadequate. The vast majority of patients would recommend the introduction of long-term venous access device to other patients.

Key words

vascular access devices – intravenous administration – psychological adaptation – drug tolerance

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



PhDr. Jan Jokl

Oddělení klinické psychologie
Komplexní onkologické centrum
Nový Jičín
Nemocnice Nový Jičín a.s.
Purkyňova 2138/16
741 01 Nový Jičín
e-mail: jan.jokl@nnj.agel.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 7. 2015

Přijato/Accepted: 4. 10. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015426>

Východiska

S intravenózní terapií se nedílně pojí i samotná problematika psychiky pacienta, neboť právě pacient jakožto bio-psycho-sociální komplex a jeho uzdravení stojí na prvním místě v žebříčku zájmu zdravotnického personálu. Proces léčby totiž vyvolává v prožívání pacienta výraznou odezvu. Je ji možné sledovat ve všech důležitých psychických oblastech. V myšlení (tj. o čem přemýšlí), v oblasti emocí (jejich typu a intenzitě) a samozřejmě také v oblasti motivace (tj. co je pro něj důležité). V souvislosti s nitrožilní léčbou se tak setkáváme především s dvěma velkými emocionálními komponentami – s úzkostí a se strachem z bolesti [1].

Podle Praška [2] je úzkost nepříjemným emočním stavem, jehož příčinu není možné přesněji definovat. Je pocitem, jako by se něco ohrožujícího mělo stát, ale člověk si neuvědomuje, co by to vlastně mělo být. Je ve stavu permanentní připravenosti na nebezpečí. Naopak strach je definován jako emoční a fyziologická reakce na konkrétní nebezpečí. Strach má v tom případě na rozdíl od úzkosti konkrétní objekt – v našem případě je tímto „nebezpečným“ objektem injekční jehla, kanyla. Strach dle Velkého psychologického slovníku manželů Hartlových [3] je „nelibá emoce s neurovegetativním doprovodem, zpravidla zblednutím, chvěním, zrychleným dýcháním, bušením srdce, zvýšením krevního tlaku a pohotovosti k obraně či útěku. Jde o normální reakci na nebezpečí a ohrožení. U člověka je strach vázán i na představivost, čímž se situace ohrožení zmnožují. Strach se vyvíjí s věkem, od jednoduchých úlekových reakcí kojence k reakcím na složitější situace, jaké představuje neznámé prostředí a nečekané smyslové podněty. Postupně je strach spojován s prožitými zkušenostmi. Sklon ke strachu souvisí i s konstitučními vlastnostmi a s emocionální stabilitou či labilitou“.

Praško [4] uvádí, že 20 % lidí v populaci přiznává strach z injekce. V některých případech ovšem dochází k rozvoji tzv. specifické fobie, u které je úzkost vyvolána pouze určitými, dobře definovanými situacemi nebo objekty vně

pacienta, které běžně nejsou nebezpečné. Jako specifickou fobii označujeme iracionální strach z určitého konkrétního objektu nebo situace. Strach je obvykle omezen na tuto situaci nebo objekt a postižený netrpí příznaky úzkosti, pokud se nesetká s předmětem fobií nebo se setkání neobává. Fobie z medicínských procedur, které zahrnují injekce, se nazývá trypanofobie. Strach z jehel, injekcí nebo ostrých předmětů všeobecně je označován termíny aichmofobie, belonefobie a enetofobie. Tyto specifické fobie začínají nejčastěji v dětství, méně často v dospělosti po traumatickém zážitku. Někdy v dospělosti spontánně vymizí, velká část se jich v dospělosti oslabí nebo zůstává beze změny. Někdy dochází k postupnému zhoršování, většinou v souvislosti s vnějším stresem. Strach ze specifických objektů a situací je velmi běžný, hodně lidí má z něčeho obavy nebo strach. Ačkoliv přesná příčina fobií není známa, jsou považovány za naučené strachy získané přímým nebo zástupným podmíněním [4]. Přesto Kendler et al [5] potvrdil v obrovské studii dvojčat rodinnou agregaci fobií přičítanou genetickým faktorem s mírnou iritabilitou 30–40 % v závislosti na konkrétní fobii. Z toho plyne také významná role environmentálních faktorů při vzniku specifické fobie. Ve výzkumném šetření z roku 1992 Öst nalezl, že až 61 % příbuzných u pacientů s fobií z krve a 29 % u fobie z injekcí trpí stejnou fobií [6]. Zdá se tedy, že genetická predispozice může taktéž vytvářet živnou půdu pro klasické podmíněvání při setkání s ohrožujícím fobickým podnětem [7]. Pro léčbu fobie z jehel se v dnešní době užívají především metody kognitivně-behaviorální terapie [8], technika aplikovaného napětí [9] a relaxační a imaginativní cvičení [10].

Vpich v případě žilního vstupu sám o sobě, není-li použito lokální anestezie, může být bolestivý, zavedení žilní kanyly po provedení místního znecitlivnění již většinou bolestivé není. Janáčková [11] popisuje bolest jako nepříjemný smyslový a emoční zážitek spojený s akutním či potenciálním poškozením tkání, které souvisí s poruchou fyziologické povahy, onemocněním, zánětem nebo vnějším násilím (úraz, zhmoždění). Smy-

slová složka podává informace o intenzitě, kvalitě a lokalizaci bolesti. Emoční složka pak o dopadu na psychické ladění jedince, na jeho chuť věnovat se běžným aktivitám a zálibám, na hodnocení jeho postavení v rodině a společnosti a v neposlední řadě o vlivu bolesti na výhledy do budoucna (prognostický aspekt) [12]. Člověk se také setkává s rozdíly v toleranci, a to především v různých časových úsecích. Je známo, že člověk v těžké životní situaci nebo člověk s nadlimitní zátěží vnímá bolest intenzivněji. I během dne se často mění tolerance k bolesti. Ráno bývá větší a v odpoledních a nočních hodinách klesá. Nejdůležitější se však v této souvislosti jeví to, jaký význam postižený bolesti přikládá a jak ji hodnotí. Ví se, že na bolest známou se člověk lépe adaptuje než na bolest neznámou. „Obecně platí, že bolest nejlépe snášejí lidé emočně stabilní a ve vývojovém období střední dospělosti 30–50 let. V dětství si člověk vytváří základní postoje k bolesti, jak na ni reagovat, jak ji překonávat, a tím se stanovuje i míra tolerance k bolesti. Mezi ženami i muži se neuvádějí rozdíly, i když se v rámci kulturní normy očekává, že muži více vydrží [11].“ To prokazuje např. i výzkum Maňáska [13], ve kterém je prokázán signifikantní rozdíl ve vnímání diskomfortu při podávání léčiv nitrožilně, přičemž muži vnímají tento proces jako méně bolestivý a méně nepříjemný nežli ženy.

Úzkost, strach a tenze bolest zhoršují. Bolest je spojena s ovlivněním psychického stavu člověka. Bolestivé situace jsou provázány stresem, který má dopad na stav a funkci mnoha systémů a jejich orgánů. Lékař by měl být schopen registrovat i diskrétní projevy stresu, aby mohl vhodně zasáhnout do celého patogenetického řetězce, který je bolestí spouštěn [12].

Z dalších strachů, které mohou doprovázet intravenózní léčbu, jmenujme např.:

- Strach z opuštěnosti – obava z toho, že v nejtěžších chvílích zůstane pacient sám, nikdo mu nebude stát na blízku, bude opuštěn všemi.
- Strach ze změny vzezření – obava z toho, že nemoc, operace a bolest samotného člověka změní tak, že se nepozná.

- Strach ze selhání – obava, že pacient celou situaci nezvládne, že neobstojí v nejtěžší zkoušce, že se projeví jako zbabělec a slaboch (tzv. ztratí tvář).
- Strach z regrese – znamená, že se člověk začne chovat nedůstojně (ne jako zralá osobnost).
- Strach ze ztráty samostatnosti – obava, že se člověk nebude moci chovat tak, jak byl zvyklý, nebude moci dělat to, co chce, a naopak bude muset dělat jen to, co mu někdo přikáže (lékař).
- Strach o rodinu – obava o finanční zabezpečení blízkých, strach z toho, že to bez něj doma nezvládnou [14].

Především s onkologickými onemocněními je spojená velká psychická zátěž, která se vždy specifickým způsobem projeví v prožívání pacienta. Po sdělení diagnózy i v průběhu léčby zažívá obrovskou nejistotu a strach, což výrazně ovlivňuje průběh onemocnění a uzdravování [15]. Strach z umírání, smrti a nejisté budoucnosti je pak naprosto přirozenou reakcí v takovéto situaci, neb již od devátého roku života si člověk uvědomuje, že smrt existuje, že je trvalá a univerzální [16]. Nemocný člověk tak ztrácí kontrolu, je bezmocný a bezradný, proto je důležité, aby měl pacient možnost své pocity ventilovat, aby měl možnost se někomu svěřit. Při tom zjišťuje s úlevou, že i tomu, komu se svěruje, je úzko, že mu rozumí [17]. Ukazuje se, že často míra utrpení a bolesti pacienta je přímo úměrná jeho míře obav a strachů. Strach je překážkou, která nám zabraňuje do jisté míry vidět věci reálně. Tato překážka umožňuje vyhocení pocitů bolesti a utrpení. Abychom mohli utrpení bolesti zmírnit, musíme je nejprve přijmout. Je to něco, co je skutečné. To se týká jak pacienta, tak ošetřujícího zdravotního personálu. Pacient by měl dostat příležitost, aby svou bolest cítil. Žádný zdravotník by mu neměl říkat, že ho to nemůže bolet, že to nic není. Bolest je příliš subjektivní věc, nemůžeme si na ni sáhnout, dotknout se jí [18].

Při setkání s fatálně závažnou informací může jedinec na čas ignorovat důsledky z ní vyplývající. Může se chovat tak, jako by stále byl úplně zdravý a plný síly. Pacienti také v mnohých případech často zoufale navštěvují jednoho lé-

kaře za druhým nebo se obracejí k alternativním nemedicínským způsobům léčby. Nezřídka sami sebe přesvědčují, že jejich diagnóza byla chybně stanovena. Často má jedinec v takovéto situaci dojem, že by měl chránit své blízké před skutečností [19]. Dříve nebo později ovšem stane tvář v tvář realitě, která v něm probudí zlobu, a ta je doprovázena většinou myšlenkami, které se dají shrnout do jedné věty, „Proč právě já?“. Umírající člověk pak může dospět do stadia, kdy začíná smlouvat, sám se sebou, bohem, osudem, životem. Člověk může slibovat, že pokud bude zachráněn, bude žít lépe, udělá něco pro všeobecné blaho. Všechna tato stadia by měla ve svém důsledku vést k tomu, aby terminální diagnózu pacient nakonec přijal za svou [20].

Soubor pacientů a metody

Na snášenlivost podávání léčiv do žilního řečiště a problematiku dlouhodobých vstupů jsme se zaměřili v tomto průzkumu, který byl proveden u onkologických pacientů v protinádorové léčbě. Cílem práce bylo zmonitorovat povědomí pacientů o způsobu podání parenterálních léčiv, rizicích při aplikaci a rozdílech mezi podáním léčiv do centrálního a periferního řečiště. Dále pak zmapovat zkušenosti pacientů s venepunkcemi a případnou paravazací, s cílem zhodnocení psychické zátěže, které jsou pacienti v průběhu léčby vystaveni v důsledku bolesti a úzkosti.

Dotazníky byly rozděleny pacientům na onkologickém oddělení a stacionáři onkologických ambulancí v nemocnici Nový Jičín. Rozdáno bylo 150 dotazníků, návratnost byla 70 %. Zkoumaný soubor byl vytvořen 100 respondenty, kteří dotazník dobrovolně vyplnili při návštěvě či hospitalizaci v nemocnici Nový Jičín.

Dotazník byl rozdělen na čtyři části. První část byla zaměřena na obecnou charakteristiku skupiny, druhá část se věnovala rizikům, která obnáší podání léčiv do žil na periferii. Třetí část se zaměřila na informovanost pacientů ohledně dlouhodobých žilních vstupů. Čtvrtá část hodnotila spokojenost pacientů s dlouhodobým vstupem.

Dotazník byl vytvořen tak, aby byl respondent anonymní, díky čemuž mů-

žeme očekávat upřímnější a spolehlivější odpovědi. V úvodní části dotazníku byly využity všeobecné otázky – pohlaví, věk, diagnóza. První část pak rozdělila respondenty do dvou skupin – se zavedeným centrálním vstupem a bez něj. Druhá část se pak zaměřila již jen na respondenty se zavedeným centrálním vstupem. Byl kladen důraz na zjištění důvodu zavedení, spokojenost pacienta, informovanost a na to, zda pacienty žilní vstup omezuje. Dotazníky byly rozdány od listopadu 2014 do dubna 2015.

Výsledky

Vstupně jsme stanovili několik předpokladů, které jsme se na základě vyhodnocení dotazníků objektivizovali:

- Předpoklad 1 – Pacient ví o rizicích, která obnáší podání léčiv do žil na periferii.
- Předpoklad 2 – Pacient ví o možnosti zavedení dlouhodobého žilního vstupu, o jeho výhodách a je dostatečně informován o jeho funkcích a důvodu zavedení.
- Předpoklad 3 – Pacient je s dlouhodobým vstupem v osobním životě spokojen.

Pro posouzení skupiny pacientů byly v úvodu dotazníku zahrnuty otázky charakterizující danou skupinu. Ze 100 (100 %) vyplnilo dotazník 42 % mužů a 58 % žen. Průměrný věk celé skupiny byl 57,4 roku. Věková různorodost celé skupiny (19–79 let) zaručila získání informací od pacientů různých generací. Nejčastěji zastoupená diagnóza byl karcinom prsu (24 %) a karcinom plic (13 %). Dlouhodobý vstup mělo zavedeno 73 % respondentů.

Předpoklad 1 – Pacienti ví o rizicích, která obnáší podání léčiv do žil na periferii

O rizicích, která obnáší aplikace léčiv do žil na rukou, neví 57 % pacientů. Odběry krve snáší bez problému 55 % pacientů a 5 % pacientů prožívá extrémní stres. Při aplikaci léčiv je však situace jiná – 48 % snáší nitrožilní aplikaci bez větších potíží, 40 % však považuje podání léčiv na nepříjemné, ale snesitelné, 10 % považuje podání léčiv za hodně nepříjemné a 2 % dotázaných prožívá extrémní stres.

Z toho vyplývá, že odběry krve jsou pro pacienty méně zatěžující než aplikace léčiv do periferie. S opakovaným napichováním žil na ruku se setkala 79 % pacientů. Čtvrtina dotázaných má nějakou zkušenost s únikem léčiva mimo žílu, 62 % se s tímto problémem nesetkalo. Po úniku léčiva mimo žílu si 10 pacientů stěžovalo na bolest, hematoma se vytvořil u čtyř pacientů, sedm pacientů odpovědělo, že následky nebyly žádné nebo je příliš neřešili.

Předpoklad 2 – Pacienti ví o možnosti zavedení dlouhodobého žilního vstupu a jeho výhodách a jsou dostatečně informováni o jeho funkcích a důvodu zavedení

O možných alternativách k periferním kanylám – tedy o permanentních vstupech – vědělo 89 % dotázaných. Jelikož z celé skupiny má některý druh žilního vstupu 73 % pacientů, je logické, že tito pacienti ve většině o alternativě věděli. Oproti tomu ve skupině pacientů bez permanentního vstupu zná alternativy aplikace parenterálních léčiv pouze 16 %. Zavedení permanentního vstupu bylo navrženo 80 % pacientů. Jedna z otázek se zabývala dostupností informací o bezpečném podání parenterálních léčiv v ČR. Neutrální odpověď „nevím“ zvolilo 46 % respondentů, 35 % pacientů se domnívá, že dostatek informací není. Z toho vyplývá nutnost zvýšit povědomí a informovanost veřejnosti i zdravotnického personálu o možnostech bezpečného podávání parenterálních léčiv. Co se týká informovanosti v konkrétním zdravotnickém zařízení, kde byl prováděn výzkum, tak 71 % pacientů nevědělo, že zařízení disponuje možnostmi zabezpečení všech druhů žilních vstupů, které jsou zaváděny bezpečně za kontroly ultrazvukem a rentgenem. Celkem 86 % pacientů nevědělo, že na onkologickém oddělení nemocnice Nový Jičín bylo dosud zavedeno nejvíce centrálních kanyl zavedených z periferie (peripherally inserted central catheter – PICC) v ČR.

Předpoklad 3 – Pacient je s dlouhodobým vstupem v osobním životě spokojen

Je extrémně důležité, aby permanentní žilní vstup omezoval pacienta v běžném životě co nejméně. Jelikož jsou ně-

kteří druhy žilních vstupů pacientům zavedeny po dobu několika let, je důležité znát informace o jejich spokojenosti. PICC mělo zavedeno 34 pacientů, portem bylo vybaveno 21 pacientů, 16 respondentů neuvedlo konkrétní druh vstupu. V 37 případech byl vstup doporučen lékařem ještě před zahájením léčby, což koreluje se snahou o prevenci komplikací vznikajících během léčby. Z důvodu „špatných žil“ v průběhu léčby byl vstup zaveden 25 pacientům. Tolerance vstupů se ukázalo jako velmi dobrá, 37 dotazovaných vstup v běžných činnostech neobtěžuje, 33 pacientům zasahuje do běžných aktivit minimálně. Pouze tři pacienti si na vstup stěžovali, dva z nich měli zavedený port. Tato otázka nám ukázala, že valná většina pacientů provádí běžné činnosti, jako by vstup neměli, nebo jsou jím minimálně omezovali. Co se týká samotné procedury inserce vstupu, tak pro 43 pacientů proběhlo zavedení lépe, než čekali, a báli se zbytečně, pro osm pacientů byl výkon nepříjemný, ale snesitelný, výkon nebyl pro nikoho z dotázaných nesnesitelný. To vypovídá o šetrnosti a bezbolestnosti celého výkonu. Všeobecnou spokojenost se žilním vstupem vyjádřilo 51 respondentů – léčbu a odběry krve snáší lépe, 19 pacientů odpovědělo „spíše ano, má to jisté výhody“. Pouze tři pacienti odpověděli „ne“ nebo „nevím“. Je tedy jasné, že zavedení dlouhodobého vstupu vnímají jako přínosné. Naprostá většina dotazovaných by doporučila zavedení trvalého žilního vstupu ostatním pacientům, pouze dva nemocní by trvalý vstup nedoporučili. Je tedy zřejmé, že pacientům usnadňuje průběh léčby a s doporučením o jeho zavedení by neváhali.

Diskuze

Hlavním přáním onkologických pacientů je, aby se co nejdříve uzdravili a vrátili se do „normálního života“. Přejí si mít co nejmodernější a hlavně co nejlepší možnou léčbu [21]. Léčba onkologického onemocnění je zdoluhavá a náročná nejen po fyzické, ale i psychické stránce. Proto je důležité ji co nejvíce ulehčit jak pacientům, tak zdravotnickému personálu. Centrální žilní vstupy se jeví jako vhodné pro pacienty i pečující osoby. Pomáhají lépe snášet léčbu,

nezatěžují tolik žilní systém neustálým a často velmi nepříjemným napichováním, jsou nástrojem prevence komplikací vznikajících během léčby apod. Dle Maňáskova [13] většina pacientů, jež má žilní vstup zaveden, jej vnímá jako přínosný a doporučila by ho i ostatním pacientům.

V medicínské praxi se můžeme setkat i s případy pacientů, kteří dlouhodobý žilní vstup odmítají např. z důvodu nízké informovanosti, strachu z bolesti, strachu ze zohavení těla apod. Při volbě konkrétního druhu permanentního vstupu je nutno zvažovat mnoho faktorů, nicméně preference nemocného je stěžejní. Každý člověk prožívá stejnou situaci odlišně, individuálně. Někomu může vadit vědomí přítomnosti portu všitého do podkoží. Každé uvědomění si cizího tělesa v těle může být připomínkou na protinádorovou léčbu, třebaže byla úspěšná, a pacient si přeje časně odstranění vstupu. Žena po parciální resekci prsu pro karcinom může vnímat jako výrazně zatěžující přítomnost jizvy v dekoltu na kontralaterální („zdravé“) straně. Někdy mohou být důvody preference jiného druhu vstupu než právě port ryze praktické, setkali jsme se s odmítnutím zavedení portu nemocným, který byl myslivec a měl obavy z omezení, které by obnášelo vštívení komůrky do podklíčku. Obdobně pacient, který měl zálibu v závodech terénních nákladních vozů coby řidič, projevil obavy stran poškození komůrky portsystému při fixaci trupu širokými bezpečnostními pásy. V případě inserce PICC může být pro pacienta limitací omezená možnost koupání. Stejně tak fyzicky aktivní pacient je omezen nemožností provádět rotace horní končetiny do maximálních poloh. Běžnou obavou je situace, kdy je pacient v domácím prostředí osobou pečující o malé děti, které samozřejmě vnímají katetr vystupující z končetiny jako lákavou hračku a je riziko vytažení vstupu. Uvedené příklady jen zdůrazňují nutnost pečlivé anamnézy a zohlednění všech faktorů v souvislosti s plánovaným výběrem konkrétního druhu vstupu. V léčbě nemocných je nesmírně důležitá dobrá komunikace s ošetřujícími lékaři, sestrami a dalším zdravotním personálem, který se na léčbě podílí. Pacienta je

třeba vždy řádně seznámit s důvody zavedení centrálního žilního vstupu, s postupem aplikace a následnou péčí [22].

Suportivní psychoterapie je tak nedílnou součástí komplexní léčby. Ze současného bio-psycho-socio-spirituálního hlediska je významným požadavkem racionální léčby zlepšení kvality života nemocných. Tento přístup vyžaduje péči nejen o vlastní biomedicínský problém, ale také o jeho nezbytné psychosociální následky, které vedou k narušení komfortu. „V této souvislosti je v intencích psychoterapie získat k úzké spolupráci také členy rodiny nemocných a samozřejmě i ošetřující personál. Z psychotherapeutického pohledu je nezbytné identifikovat dva základní faktory a na ně účinně a vhodnou formou působit. Jsou to osobní charakteristiky nemocného a fáze adaptace nemocného na onemocnění, ve které se aktuálně nachází. Do klinické praxe byla zavedena řada psychoterapeutických forem, které jsou používány podle aktuálních potřeb a směřuje především k získání aktivní spolupráce pacienta na léčebném programu (compliance) [23].“

Výskyt onemocnění, při kterých je nutná aplikace léčiv do žilního řečiště, roste a technologie snaží se zajistit pacientům komfort během léčby se rychle rozvíjejí. Periferní žilní katetr je v dnešní době nejpoužívanější metodou aplikace léčiv do žilního řečiště, není však v některých případech ideální, je nutné jej pravidelně přepichovat a nelze do něj podávat všechna léčiva. Při použití léčiv specifických vlastností (vysoké pH, vysoká osmolarita...) je nutné zajistit adekvátní centrální přístup. Klasický centrální žilní katetr sice aplikaci agresivních léčiv umožňuje, je však nutné jej taktéž přepichovat (cca jednou za 7–14 dní). Někteří pacienti mají proto

po dobu až několika let zajištěné permanentní žilní vstupy, které nutnost opakovaného napichování periferní žil snižují na minimum. Tyto vstupy byly během let modernizovány tak, aby širě jejich využití byla co nejvyšší, s maximálním pohodlím a šetrností pro pacienta. Katetry, které mají vydržet delší dobu, mohou omezovat pacienta v běžných činnostech a způsobovat tak nepříjemné pocity v průběhu léčby.

Závěr

Z výsledků dotazníkového šetření je patrné, že většina pacientů sice o možných alternativách aplikace parenterálních léčiv ví, nicméně jejich informace o této problematice jsou nedostatečné. Více než polovina dotázaných neznala rizika, která obnáší podání parenterálních léčiv. Během léčby jsou pacienti vystavováni velké psychické zátěži, která může být zmírněna postupy šetrnými periferní žilní řečiště. Většina pacientů má zkušenost s opakovaným napichováním žil na ruce, které je u pacientů trpících vážným onemocněním velmi nepříjemné. Pacienti, kteří nějaký žilní vstup mají, s ním jsou většinou spokojeni a vstup tak plní svůj cíl, tedy maximální komfort pacienta. Tato informace byla potvrzena pacienty samotnými. Valná většina pacientů by zavedení dlouhodobého vstupu doporučila ostatním pacientům. Díky relativně snadnému zavedení a metodám zvyšujícím bezpečnost při inzerci počet pacientů s trvalými vstupy narůstá. Jelikož jsou tyto vstupy vhodné pro aplikaci rizikových léčiv, není opodstatnění pro podávání do periferního žilního systému v případě, že není trvalý vstup kontraindikován. Je proto nezbytné zvyšovat povědomí pacientů i zdravotního personálu, aby tyto vstupy nebyly využívány pouze

pracovištěm, na kterém se pacient léčí, ale byli je schopni používat i pracovníci v jiných zařízeních.

Literatura

1. Kupka M. Vybrané kapitoly z kulturní antropologie. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci 2007.
2. Praško J. Úzkostné poruchy. Praha: Portál 2005.
3. Hartl P, Hartlová H. Velký psychologický slovník. Praha: Portál 2010: 554.
4. Praško J, Prašková H, Prašková J. Specifické fobie. 1. vyd. Praha: Portál 2008.
5. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC et al. The genetic epidemiology of phobias in women: the interrelationship of agoraphobia, social phobia, situational phobia, and simple phobia. Arch Gen Psychiatry 1992; 49(4): 273–281.
6. Öst LG. Blood and injection phobia: background and cognitive, physiological, and behavioral variables. J Abnorm Psychol 1992; 101(1): 68–74.
7. Seligman M. Phobias and preparedness. Behavior Therapy 1991; 2: 307–320.
8. Praško J, Vyskočilová J, Prašková J. Úzkost a obavy: jak je překonávat. Praha: Portál 2008.
9. Ditto B, France CR, Holly C. Applied tension may help retain donors who are ambivalent about needles. Vox Sanguinis 2009; 98(3 Pt 1): e225–e230.
10. Nešpor K. Bolest se dá zvládnout. Praha: Nakladatelství Lidové noviny 2004.
11. Janáčková L. Bolest a její zvládnání. Praha: Portál 2007: 18.
12. Opavský J. Bolest v ambulantní praxi. 1. vyd. Praha: Maxdorf 2011.
13. Maňásek V. Žilní vstupy pro aplikaci léčiv. Nepublikovaná bakalářská práce: Ostravská univerzita v Ostravě 2015.
14. Haškovcová H. Lékařská etika. 4. vyd. Praha: Galén 2015.
15. Angenendt G, Schütze-Kreilkamp U, Tschuschke V. Psychoonkologie v praxi: psychoedukace, poradenství a terapie. Praha: Portál 2010.
16. Nagy M. The child's theories concerning death. J Genet Psychol 1948; 83: 199–216.
17. Kupka M. Psychologické aspekty paliativní péče. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci 2011.
18. Haškovcová H. Thanatologie. Praha: Galén 2007.
19. Vymětal J. Lékařská psychologie. Praha: Portál 2003.
20. Křivohlavý J. Psychologie nemoci. Praha: Grada 2002.
21. Kalvodová L [online]. Psychika onkologického pacienta během léčby. [aktualizováno 14. září 2010; citováno 30. června 2015]. Dostupné z: <https://www.mojemedicina.cz/pro-pacienty/pece-o-pacienta/psychologicka-podpora-pacientu/psychika-onkologického-pacienta-behem-lecby/>.
22. Mikšová Z et al. Kapitoly z ošetřovatelské péče. Praha: Grada 2006.
23. Puchmayer V, Roztočil K et al. Praktická angiologie. 2. vyd. Praha: Triton 2003: 207.

Thiazolidinediones Regulate the Level of ABC Transporters Expression on Lung Cancer Cells

Thiazolidindiony ovlivňují úroveň exprese ABC transportérů na buňkách karcinomu plic

Konieczna A.^{1,2}, Novakova V.², Medalova J.³, Erceg S.⁴, Klabusay M.^{4,5}

¹ Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Czech Republic

² International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic

³ Department of Animal Physiology and Immunology, Institute of Experimental Biology, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁴ Prince Felipe Research Center, Carrer d'Eduardo Primo Yúfera, Valencia, España

⁵ Department of Hematooncology and Department of Internal Medicine – Cardiology, Faculty of Medicine, Palacky University, Olomouc, Czech Republic

⁶ Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

Summary

ATP binding cassette (ABC) transporters related to multidrug resistance (MDR) actively efflux various xenobiotics from the cells across the cell membrane and decrease a drug's efficiency. Lung cancer is the leading cause of death among all types of cancer in the Czech Republic, and its incidence is still rising. Ciglitazone, rosiglitazone and troglitazone belonging to PPAR-γ agonist family (formerly used in diabetes mellitus treatment) were selected to investigate their capability to influence expression of ABC transporters on lung cancer cells. Therefore, the effect of PPAR-γ of agonists on transcription of following ABC transporters was investigated: multidrug resistance protein 1 (MDR1), multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1), and breast cancer resistance protein (BCRP). We have investigated if these PPAR-γ agonists are substrates of ABC transporters using HL60 and HL60 derived cell lines (HL60-MDR1, HL60-MRP1, PLB-BCRP) by cytotoxicity test WST-1. We have mapped the changes in mRNA expression level of those transporters in A549 and HEK293 cells after PPAR-γ agonists treatment using quantitative reverse transcription real-time PCR (qRT-PCR). All three PPAR-γ agonists serve as substrates to at least one ABC transporter under study. PPAR-γ activation correlates with up-regulation of PTEN which may modulate the expression of ABC transporters through PI3K/Akt signaling pathway. We have shown that rosiglitazone and troglitazone inhibit mRNA expression of MDR1 transporter in both cell lines whereas the expression of MRP1 in HEK293 cell was up-regulated after rosiglitazone treatment and the expression of MDR1 was upregulated after ciglitazone treatment.

Key words

multidrug resistance – ABC transporters – PI3K/Akt signaling pathway – PPAR-γ agonists

This work was supported by European Regional Development Fund – Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) and by the Internal Grant Agency of the Ministry of Health of the Czech Republic, Grant No. NS 9670-4.

Tato práce byla podpořena projektem European Regional Development Fund – Project (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) a Interní grantovou agenturou MZ ČR, grantem č. NS 9670-4.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.



Assoc. Prof. Martin Klabusay, PhD
Department of Comprehensive
Cancer Care
Masaryk Memorial Cancer Institute
Zlutý kopec 7
656 53 Brno
Czech Republic
e-mail: m.klabusay@sky.cz

Submitted/Obdrženo: 22. 5. 2015

Accepted/Přijato: 22. 6. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015431>

Souhrn

Východiska: ABC transportní proteiny odpovědné za MDR intenzivně pumpují různá xenobiotika z buňky a snižují tak účinek léků. Tyto proteiny přispívají ke vzniku rezistence také u karcinomu plic, který je vedoucí příčinou úmrtí mezi všemi typy nádorů v České republice a má rostoucí incidenci. **Metody:** Na buněčných liniích HL60 a také HL60-MDR1, HL60-MRP1 a PLB-BCRP bylo ověřeno pomocí cytotoxického testu WST-1, jestli ciglitazon, rosiglitazon a troglitazon (patřící do rodiny agonistů PPAR-γ) jsou substráty následujících ABC transportérů: multidrug resistance protein 1 (MDR1), multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1) a breast cancer resistance protein (BCRP). Dále bylo testováno pomocí qRT-PCR, zda uvedené thiazolidindiony působí změnu exprese ABC transportérů u buněčné linie nemalobuněčného adenokarcinomu plic (A549). Metodou Western blot bylo analyzováno, zda-li je tato exprese regulována signální dráhou PI3K/Akt. **Výsledky:** Bylo zjištěno, že všechny tři thiazolidindiony jsou substráty minimálně jednoho ze studovaných ABC transportérů. Aktivace receptoru PPAR-γ koreluje s aktivací nádorového supresoru PTEN, který je zapojen do signální dráhy PI3K/Akt. Bylo prokázáno, že rosiglitazon a troglitazon výrazně inhibují expresi mRNA transportéru MDR1. Naproti tomu exprese transportérů MRP1 po ovlivnění rosiglitazonem a exprese transportérů MDR1 po ovlivnění ciglitazonem je aktivována. **Závěr:** Naše výsledky naznačují, že ze studovaných thiazolidindionů působí inhibičně pouze rosiglitazon a troglitazon, a to na expresi transportéru MDR1 na úrovni mRNA.

Klíčová slova

mnohočetná léková rezistence – ABC transportéry – signální dráha PI3K/Akt – agonisté PPAR-γ

Introduction

Multidrug resistance

Multidrug resistance (MDR) of cancer cells presents a serious problem in cytostatic drug therapy. Cancer cells become resistant to cytotoxic effect of chemotherapeutic drugs. High doses of chemotherapy may overcome this problem to some extent, but dose increase is often limited by side effects. MDR positive cancer cells are often selected by previous treatment and, as a result, cancer cells become resistant to treatment and drugs become ineffective for the patient [1].

Lung cancer is the leading cause of death among all types of cancer in the Czech Republic, and its incidence is still rising. It represents a serious problem in morbidity and mortality, especially among tobacco smokers. Moreover, although there are new drugs belonging to targeted cancer therapy available, none of these can cure advanced and inoperable lung cancer patients. Therefore, we chose lung cancer cell line as an important model for chemotherapy resistance investigation.

ATP binding cassette transporters

Numerous mechanisms contribute to MDR, but increased efflux of chemotherapeutic drugs because of overexpression of ATP binding cassette (ABC) transporters is the most common one [2]. ABC transporters are transmembrane proteins that use ATP hydrolysis to transport various molecules across the cell membrane from the cytoplasm

to the extracellular matrix [3]. In cancer cells, ABC transporters function as pumps for eliminating chemotherapeutic drugs and thereby reducing the drugs cytostatic effect.

These pumps are present in a broad spectrum of human cancer cells including leukemia, lymphoma, multiple myeloma, and breast, prostate, ovarian, esophageal, kidney, liver and colon cancers [4–6]. Multidrug resistance phenotype in tumors is mostly associated with the overexpression of one or more of these ABC transporters:

- ABCB1/PGP1/CD243/**MDR1**,
- ABCC1/GS-X/CD9/**MRP1** and
- ABCG2/MXR/CD338/**BCRP** [7].

Substrate specificity

Substrates of these three transporters are: vinca alkaloids, anthracyclines, antibiotics, anthraquinones, taxanes, epipodophyllotoxins, antimetabolites, antivirals, camptothecins, antiandrogens, antihypertensive drugs, cardiac glycosides, corticosteroids, immunosuppressive drugs, opioid analgesics, toxins and other cytotoxic drugs [8].

PI3K/Akt signaling pathway

Overexpression of ABC transporters is an unwanted finding in cancer cells, and it is one of the main factors characterizing MDR. MDR expression is regulated on a transcription level genetically and epigenetically and on post-transcriptional level, it is regulated by change in protein stability and by regulation of transport of ABC transporters to a mem-

brane [9]. Transcription of ABC transporters is regulated, among other ways, by signaling pathway of PI3K/Akt kinases. Receptors of PPARs are influenced by this pathway, as well.

Activation of PI3K/Akt kinase pathway is the triggering mechanism of resistance development in various types of cancers to cytostatic drugs. By inhibition of this pathway, enhancement of sensitivity of various cell lines to various chemotherapeutic drugs could be reached. Tumor suppressor PTEN inhibits physiologically PI3K/Akt kinase pathway through PI3P dephosphorylation by PI3K (Fig. 1) [10].

Peroxisome proliferator-activated receptor

Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) are steroid nuclear receptors which act as transcription factors that regulate the expression of specific genes through peroxisome proliferator response elements (PPREs) [11,12]. They require heterodimerization with retinoid X receptor (RXR) to start transcriptional activity [13]. Natural ligands of PPARs include fatty acids and eicosanoids. Synthetic ligands of PPARs include lipid lowering drugs (like fibrates) and insulin sensitizers (like thiazolidinediones), which are used in diabetes mellitus treatment. There is only one drug currently on the market now (pioglitazone), as the other ones demonstrated negative impact on heart failure in cardiac patients.

However, because of their action as PPAR-γ agonists, we investigated the in-

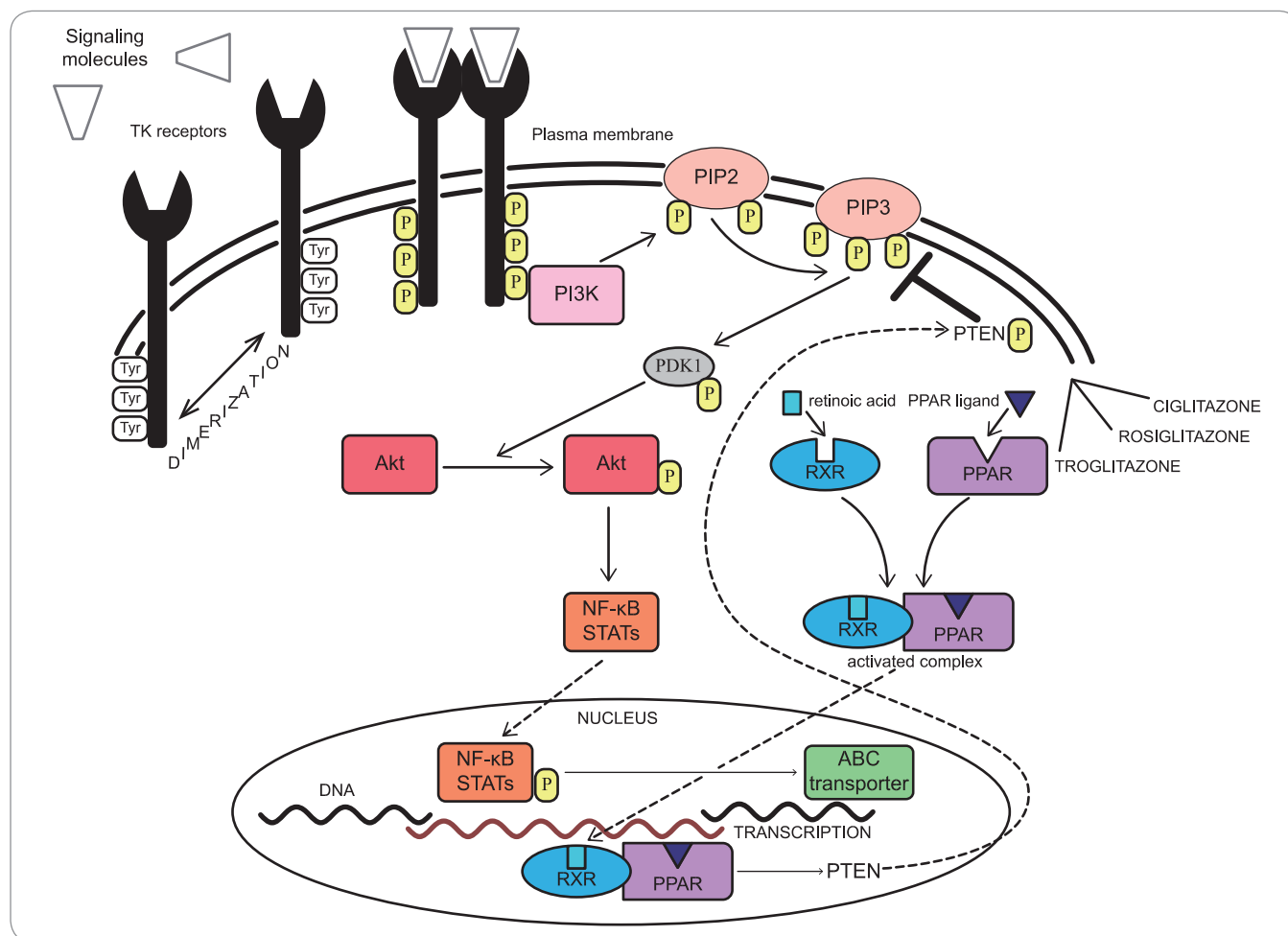


Fig. 1. Scheme of PI3K/Akt pathway regulating MDR-related ABC transporters' expression.

fluence of three thiazolidinediones (ciglitazone, rosiglitazone and troglitazone) on the mRNA expression of these MDR-related ABC transporters: multidrug resistance protein 1 – MDR1, multidrug resistance-associated protein 1 – MRP1, and breast cancer resistance protein – BCRP in A549 and HEK293 cells using quantitative reverse transcription real-time PCR (qRT-PCR). We also studied the role of pPTEN on MDR-related transporters expression by western blotting and mapped the affinity of ciglitazone, rosiglitazone and troglitazone to MDR1, MRP1 and BCRP transporters in HL60 and HL60-MDR1, HL60-MRP1 and PLB-BCRP cell lines by cytotoxicity WST-1 test.

Material and methods

Human A549 (human non-small cell lung carcinoma cells) and HEK293 (human embryonic kidney 293 cells) were purchased from ATCC (CCL-185, CRL-1573),

HL60 (human promyelocytic leukemia cells) and cell lines overexpressing ABC transporters related to MDR (HL60-MDR1, HL60-MRP1, and PLB-BCRP) were obtained from prof. Sarkadi (Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary). A549 cell line has features of cancer stem cells and expresses all three MDR-related ABC transporters. HEK293 cell line is a good model to study induction of ABC transporters expression (due to its kidney origin, it contains genes for ABC transporters). The cells were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium containing 10% (v/v) fetal bovine serum, penicillin (200 U/mL), and streptomycin (100 µg/mL) at 37 °C in a humidified incubator with an atmosphere of 5% CO₂.

Cell viability/cytotoxicity assay WST-1

The assay is based on cleavage of the tetrazolium salt WST-1 to formazan by cellular mitochondrial dehydrogena-

ses. Therefore, the amount of formazan dye formed directly correlates to the number of live cells in the culture.

The stock solution of the tested compounds was diluted in complete medium to give final concentration in the range of 1 µM to 50 µM. The HL-60 cell line and cell lines overexpressing ABC transporters related to MDR (HL60-MDR1, HL60-MRP1, and PLB-BCRP) were seeded in triplicate in a 96-well culture plate at a density of 200,000/well in total volume of 90 µl and cultured for 24 hours. Cell viability was assessed after 48 hours incubation with tested compounds. WST-1 reagent (Roche) was added to the cells, and absorbance was determined at 420 nm using ELISA reader (Schoeller Instruments) after 1 hour incubation at 37 °C. Mean absorbance for each cell line was calculated from three measurements and normalized to the HL60 cell line.

Tab. 1. Primers and probes used for specific amplification of ABC transporters.

Gene	Forward primer – sequence Reverse primer – sequence Probes – sequence	GC (%)	Melting temperature (T _m)/°C
MDR1	ACCCTAAAAACACCACTGGA	45.00	57.02
	AATTACAGCAAGCCTGGAAC	45.00	56.97
	CGCCAATGATGCTGCTCAAG	55.00	55.00
MRP1	CTGTGGACTGCAAGTCTTTG	50.00	57.01
	GGTAGACCCAGACAAGGATG	55.00	57.00
	TGCTTCTGGCTCCCATCACC	60.00	65.00
BCRP	GCATTCCACGATATGGATT	40.00	57.36
	AGGATTGTTCTCTGTTGCAT	40.00	57.11
	TTGGGACAAAACCTCTGCCCA	47.62	64.93

Tab. 2. Affinity of ABC transporters to tested drugs.

Tested drug		Transporters		
		MDR1	MRP1	BCRP
agonists PPAR-γ	ciglitazone	yes	–	–
	rosiglitazone	yes	yes	–
	troglitazone	yes	–	yes

RNA isolation

Cells were plated and grown to 90% confluence. After 24 hours, they were treated with IC₅₀ quantities of ciglitazone, rosiglitazone and troglitazone and harvested after 1 hour, 6 hours, 1 day and 3 days. Total RNA was extracted from cells using the UltraClean Tissue & Cells RNA Isolation Kit (MO BIO Laboratories). The concentration and purity of RNA were determined at 260 and 280 nm using NanoDrop 2000 (Thermo Scientific). Only those samples with ratios of A₂₆₀ to A₂₈₀ between 1.9 and 2.1 were considered further.

Quantitative reverse transcription real-time PCR (qRT-PCR)

The total amount of RNA was subjected to reverse transcription using RT kit plus (Elisabeth Pharmakon). Real-time PCR was performed using Master Mix (Generi Biotech) and dual-labeled Oligo: 5'FAM-3' BHQ-1TaqMan probes (Generi Biotech) with the following amplification program: one cycle of 94 °C for 5 min and

45 cycles of 95 °C for 10 seconds, 60 °C for 10 seconds and 72 °C for 10 seconds. The primers and probes were designed using Primer3 (<http://bioinfo.ut.ee/primer3/>) and Beacon Designer (PREMIER Biosoft) software (Tab. 1). All experiments were performed with β-actin as internal control while using a real-time LightCycler 480 II (Roche). The fold-change of cDNA expression levels was determined from the obtained ΔC_t values compared to ΔC_t values of control samples.

Western blot analysis

A549 cells were plated and grown to 90% confluency. After 24 hours, they were treated with IC₅₀ quantities of ciglitazone, rosiglitazone and troglitazone, rinsed with PBS and harvested after 1 day and 3 days in RIPA buffer containing 10 mM TRIS-Cl (pH 8.0), 1 mM EDTA, 1% SDS, 140 mM NaCl, and protease and phosphatase inhibitor cocktail (PhosSTOP, Roche). Protein concentrations were measured by Bradford assay (Bio-Rad). Lysates were subjec-

ted to SDS-PAGE and electrotransferred using Semi-Dry Electrophoretic Transfer Cell (Bio-Rad) to polyvinylidene difluoride membranes (Bio-Rad) for immunoblotting. Membranes were blocked for at least 1 hour in 5% BSA/PBS/0.1% tween 20 and probed with antibodies diluted in 5% BSA/PBS (pPTEN Ser380/Thr382/Thr383 (sc-9549), β-actin (sc-4967), MCM7 (sc-4018), Cell Signaling Technology, PPARγ (sc-81152), Santa Cruz Biotechnology). Primary antibody solution was incubated overnight at 4 °C. Membranes were then washed three times with PBS and detected using HRP secondary antibodies (sc-7074, sc-7076, Santa Cruz Biotechnology), shown on film (CL-XPosure Film, Thermo Scientific) using an ECL Plus kit (GE Healthcare). Proteins were then re-probed using β-actin and GAPDH as loading controls.

Statistical analysis

Student t-test was used for statistical evaluation of qRT-PCR experiments (the values are given as the mean ± SD of two independent experiments). In all tests, the value of $p \leq 0.05$ (*) or the value of $p \leq 0.01$ (**) was considered as significant.

Results**Cell viability/cytotoxicity assay WST-1**

Affinity of PPAR-γ agonists towards MDR1, MRP1 and BCRP transporters was determined by WST-1 viability test. This experiment was performed on HL60 promyelocytic leukemia cell line with a very low level of ABC transporters, and on transfected cell lines with overexpression of transporter of interest (HL60-MDR1, HL-60-MRP1, PLB-BCRP). It is assumed that influence of PPAR-γ agonists will slow down cell proliferation [14]. Therefore, cells with high expression of particular transporter will grow faster than HL60 control cells.

As shown in Fig. 2, ciglitazone is a substrate of MDR1 transporter, rosiglitazone is a substrate of MDR1 and MRP1 transporter, and troglitazone is a substrate of MDR1 and BCRP transporter. The results are summarized in Tab. 2.

Expression of MDR1, MRP1 and BCRP transporters after use of agonists PPAR-γ

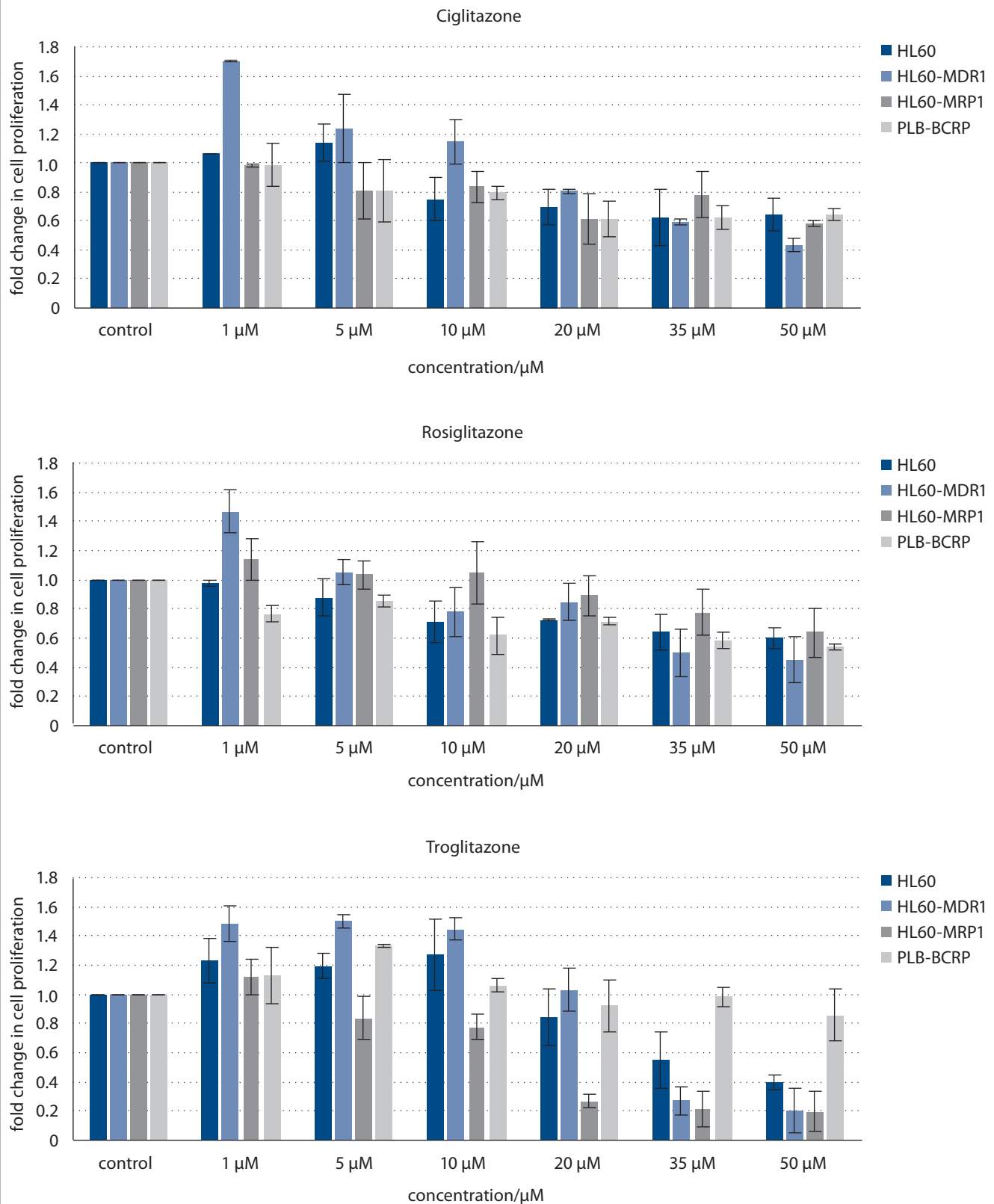


Fig. 2. Differential proliferation of HL60, HL60-MDR1, HL60-MRP1, and PLB-BCRP cell lines in the presence of 1–50 µM ciglitazone (A), 1–50 µM rosiglitazone (B), and 1–50 µM troglitazone (C) as established by WST-1 cell viability/cytotoxicity assay.

Data were normalized to the HL60 cell line. The mean $\pm$ SD indicate standard deviation from the mean for three independent experiments.

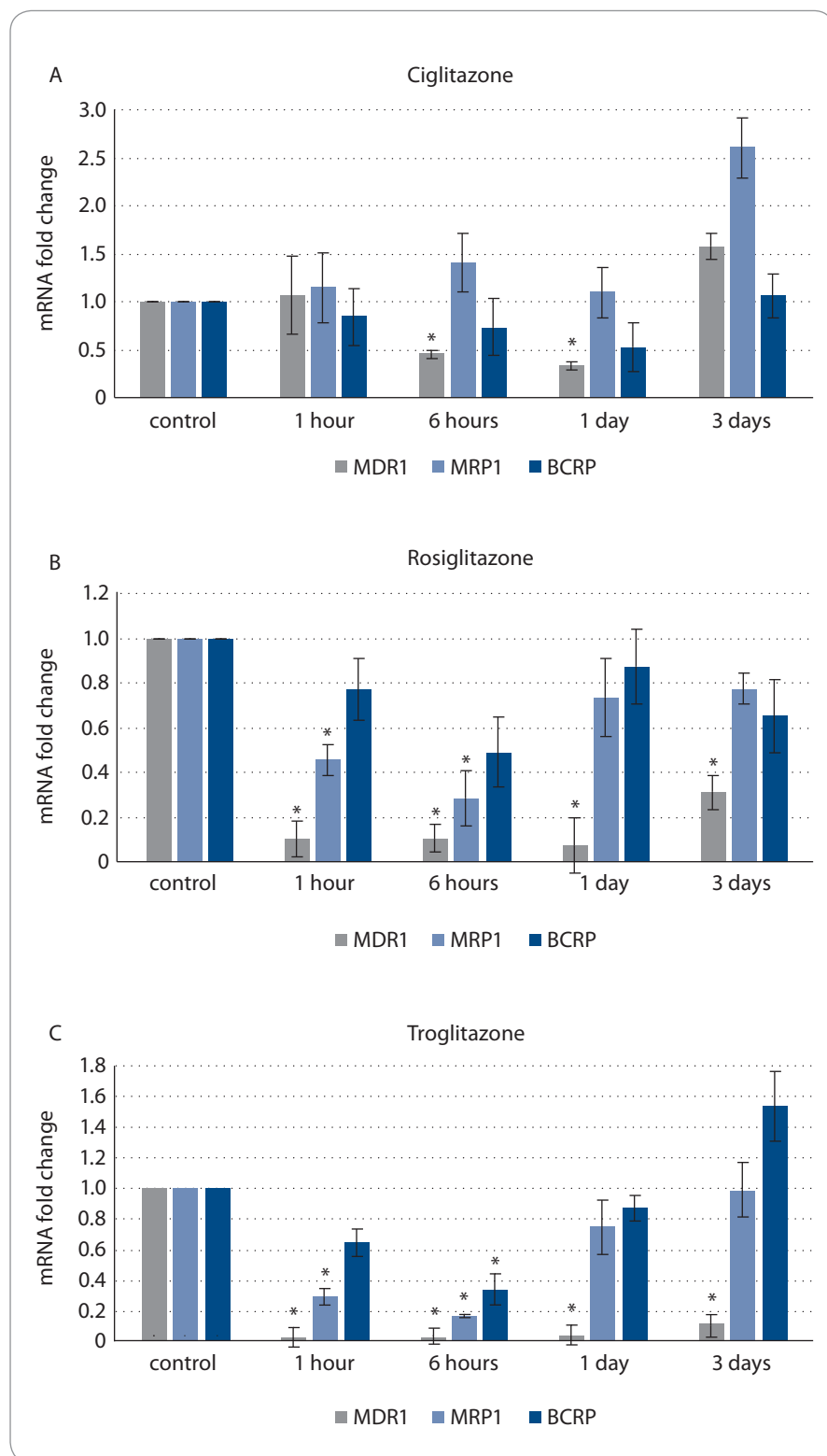


Fig. 3. Expression of MDR1, MRP1 and BCRP mRNA as measured by qRT-PCR in A549 cell line after IC₅₀ ciglitazone treatment (A), after IC₅₀ rosiglitazone treatment (B), after IC₅₀ troglitazone treatment (C), in HEK293 cell line after IC₅₀ ciglitazone treatment (D), after IC₅₀ rosiglitazone treatment (E), after IC₅₀ troglitazone treatment (F).

Data were normalized to control (untreated) cells. The mean $\pm$ SD indicate standard deviation from the mean for two independent experiments, a value of $p \leq 0.05$ (*) or a value of $p \leq 0.01$ (**) was considered as significant.

in cell lines A549 and HEK293 (see Fig. 3) were determined by qRT-PCR. Endogenous expression of all three ABC transporters is very low in HEK293 cells. Thus, these cells are useful for studying such processes which do not happen spontaneously. On the other hand, expression of all three transporters is high in A549 cells. Thus, these cells are an excellent model for established drug resistance.

PPAR- γ agonists inhibit effectively mRNA expression only for MDR1 transporter. Ciglitazone is the only drug which activates expression of this transporter (31 times) in HEK293 cells after day 3. In these cells, rosiglitazone activates expression of MRP1 transporter (58 times), and also BCRP transporters (16 times).

For understanding the role of PPAR- γ /PTEN proteins in the process of ABC transporters regulation, expression of proteins PPAR- γ and phosphorylated PTEN (on Ser380/Thr382/Thr383 amino acids) after exposure to PPAR- γ agonists was detected by western blot. At day 3 after PPAR- γ agonists exposure, increased inexpression of PPAR- γ and phosphorylated form of pPTEN was observed. It was shown that PPAR- γ /PTEN are negative regulators of expression of ABC transporters responsible for MDR – see Fig. 4.

Discussion

With the use of quantitative PCR with reverse transcription (qRT-PCR), influence of PPAR- γ agonists on transcription of MDR1, MRP1 and BCRP was studied. Rosiglitazone and troglitazone inhibited effectively expression of mRNA of transporter MDR1 in both cell lines. In concordance, Davies et al. reported **lowering of expression** of MDR1 transporter and sensitivity re-establishment in these cell lines to doxorubicin [15] (in MCF-7 breast cancer cell lined and in leukemic cell line K562) because of the effect of troglitazone.

Szatmari et al. demonstrated that PPAR- γ directly **induces expression** of transporter BCRP by transcription in human monocyte-derived human dendritic cells and in myeloid leukemia cell line MM6. They identified and characterized conservative chain, length

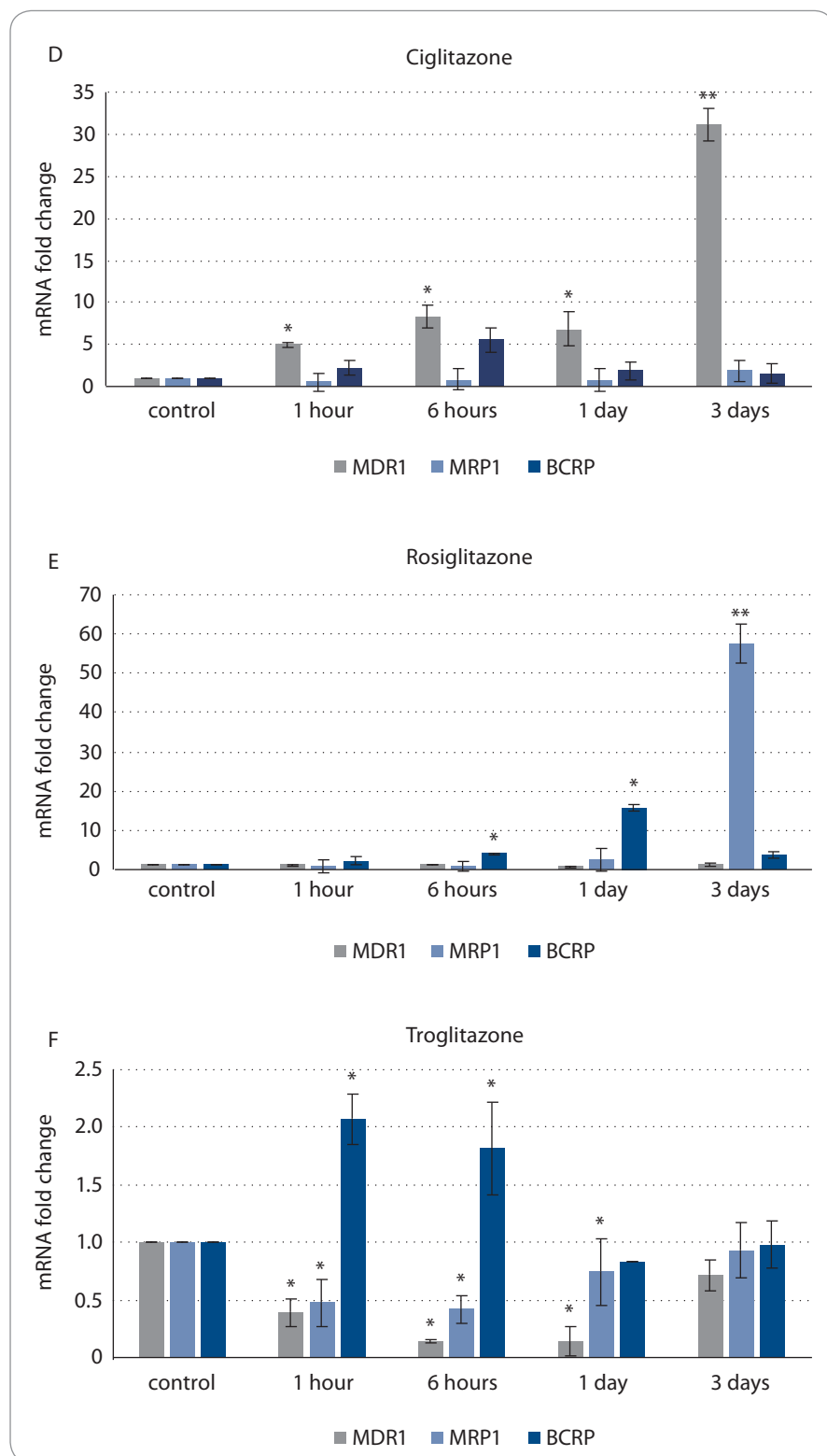


Fig. 3 – continuation. Expression of MDR1, MRP1 and BCRP mRNA as measured by qRT-PCR in A549 cell line after IC₅₀ ciglitazone treatment (A), after IC₅₀ rosiglitazone treatment (B), after IC₅₀ troglitazone treatment (C), in HEK293 cell line after IC₅₀ ciglitazone treatment (D), after IC₅₀ rosiglitazone treatment (E), after IC₅₀ troglitazone treatment (F).

Data were normalized to control (untreated) cells. The mean $\pm$ SD indicate standard deviation, a value of $p \leq 0.05$ (*) or a value of $p \leq 0.01$ (**) was considered as significant.

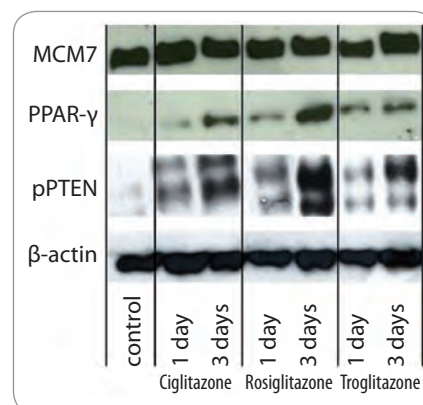


Fig. 4. PPAR- γ agonists-modulated expression of pPTEN in A549 cell line.

of 150-pb, containing three functional sequences PPRE „up-stream“ from human gene BCRP. All three contain direct repetitions DR-1 which are capable of binding PPAR- γ /RXR heterodimers [15]. In MDR1 and MRP1 transporters, no PPRE region was found to date; however, the presence of RXR binding site at MDR1 was found [17].

Davies et al. noticed decrease of expression of BCRP transporters. Therefore, it seems likely that PPAR- γ agonists can influence BCRP transporter expression not only by direct binding of activated receptor to PPRE transporter (induction of expression), but also indirectly – mainly through signaling pathway PI3K/Akt (inhibition of transcription) – by activation of transcription of tumor suppressor PTEN [18,19].

Weiss et al. found that function of transporter BCRP is inhibited by troglitazone and rosiglitazone (although mRNA expression of this transporter was induced). On the other hand, transporter MDR1 is inhibited in function, as well as in decreased mRNA expression [20].

Inhibition of transporter MDR1 transcription by troglitazone was proven in gastric cancer cell line SGC7901 resistant to vincristine [21]. In human osteosarcoma cell line 143B resistant to doxorubicin, elevated expression of transporter MDR1 and Kruppel-like factor 2 (i.e. specific PPAR- γ suppressor [22]) was proven [23]. Ehrhard et al. inhibited transcription of MDR1 transporter by phenofibrate in cell line LLC-PK1 (from pig kidney epithelial cells) and in cell line L-MDR1 (derived from

previous one, but transfected with gene coding MDR1) [24]. These studies confirm negative regulation of MDR1 by PPAR- γ .

Activation of tumor suppressor PTEN was confirmed by western blotting. PTEN inhibits physiologically signaling pathway PI3K/Akt by dephosphorylating phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate (phosphorylated by PI3K [10]). It was proven that specific PI3K inhibitor, LY294002, inhibited resistance to vincristine, which was transported by MDR1 pump in L1210/VCR cells [25]. In our experiments, we noticed elevated expression of phosphorylated PTEN at day 3 after treatment with PPAR- γ agonist. This finding is verified by the fact that PPAR- γ agonists inhibit signaling pathway PI3K/Akt because of PTEN activation.

Conclusions

Ciglitazone, rosiglitazone and troglitazone are substrates of MDR1 transporter, rosiglitazone is moreover a substrate of MRP1 transporter, troglitazone is a substrate of BCRP transporter. Rosiglitazone and troglitazone inhibit the expression of MDR1 transporter on mRNA level. PPAR- γ agonists activate tumor suppressor PTEN which inhibits PI3K/Akt signaling pathway (playing a crucial role in the regulation of ABC transporters related to MDR expression).

References

1. Ozben T. Mechanisms and strategies to overcome multiple drug resistance in cancer. *FEBS Lett* 2006; 580(12): 2903–2909.
2. Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu Rev Med* 2002; 53: 615–627.
3. Hyde SC, Emsley P, Hartshorn MJ et al. Structural model of ATP-binding proteins associated with cystic fibrosis, multidrug resistance and bacterial transport. *Nature* 1990; 346(6282): 362–365.
4. Goldstein L, Galski H, Fojo A et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. *JNCI Cancer Spectrum* 1989; 81(2): 116–124.
5. Nooter K, Westerman AM, Flens MJ et al. Expression of the multidrug resistance-associated protein (MRP) gene in human cancers. *Clin Cancer Res* 1995; 1(11): 1301–1310.
6. Robey RW, Polgar O, Deeken J et al. ABCG2: determining its relevance in clinical drug resistance. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26(1): 39–57.
7. Dean M. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J Lipid Res* 2001; 42(7): 1007–1017.
8. Avedano C, Mendez JC. Inhibitors of multidrug resistance to antitumor agents (MDR). *Curr Med Chem* 2002; 9(2): 159–193.
9. Scotto KW. Transcriptional regulation of ABC drug transporters. *Oncogene* 2003; 22(47): 7496–7511.
10. Tamura M, Gu J, Danen EH et al. PTEN interactions with focal adhesion kinase and suppression of the extracellular matrix-dependent phosphatidylinositol 3-kinase/Akt cell survival pathway. *J Biol Chem* 1999; 274(29): 20693–20703.
11. Robyr D, Wolffe AP, Wahli W. Nuclear hormone receptor coregulators in action: diversity for shared tasks. *Mol Endocrinol* 200; 14(3): 329–347.
12. Isseman I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990; 347(6294): 645–650.
13. Kliewer SA, Umesono K, Noonan DJ et al. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature* 1992; 358(6389): 771–774.
14. Placha W, Gil D, Dembińska-Kieć A et al. The effect of PPARgamma ligands on the proliferation and apoptosis of human melanoma cells. *Melanoma Res* 2003; 13(5): 447–456.
15. Davies GD, Juurlink BH, Harkness TA. Troglitazone reverses the multiple drug resistance phenotype in cancer cells. *Drug Des Devel Ther* 2009; 3: 79–88.
16. Szatmari I, Vamosi G, Brazda P et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-regulated ABCG2 expression confers cytoprotection to human dendritic cells. *J Biol Chem* 2006; 281(33): 23812–23823.
17. Kurose K, Saeki M, Tohkin M. Thyroid hormone receptor mediates human MDR1 gene expression-identification of the response region essential for gene expression. *Arch Biochem Biophys* 2008; 474(1): 82–90. doi: 10.1016/j.abb.2008.03.020.
18. Yang ZC, Tsao YP, Ho TC et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists cause growth arrest and apoptosis in human ovarian carcinoma cell lines. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(2): 418–425.
19. Cao LQ, Chen XL, Wang Q et al. Upregulation of PTEN involved in rosiglitazone-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28(6): 879–887.
20. Weiss J, Sauer A, Herzog M et al. Interaction of thiazolidinediones (glitazones) with the ATP-binding cassette transporters P-glycoprotein and breast cancer resistance protein. *Pharmacology* 2009; 84(5): 264–270. doi: 10.1159/000241734.
21. Rajkumar T, Yamuna M. Multiple pathways are involved in drug resistance to doxorubicin in an osteosarcoma cell line. *Anticancer Drugs* 2008; 19(3): 257–265.
22. Chen Q, Zhou J, Jiang C et al. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in SGC7901/VCR cells by PPAR γ activation by troglitazone. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2010; 30(3): 326–331. doi: 10.1007/s11596-010-0351-6.
23. Schober SL, Chay K, Schluns KS et al. Expression of the transcription factor lung Krüppel-like factor is regulated by cytokines and correlates with survival memory T cells in vitro and in vivo. *J Immunol* 1999; 163(7): 3662–3667.
24. Ehrhard M, Lindenmaier H, Burhenne J et al. Influence of lipid lowering fibrates on P-glycoprotein activity in vitro. *Biochem Pharmacol* 2004; 67(2): 285–292.
25. Barancik M, Boháčová V, Sedlák J et al. LY294002, a specific inhibitor of PI3K/Akt kinase pathway, antagonizes P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Eur J Pharm Sci* 2006; 29(5): 426–434.

Případ pozdně diagnostikovaného akrolentiginózního melanomu

A Case of Delayed Diagnosis of Acral Lentiginous Melanoma

Gottvaldová M.¹, Jedličková H.¹, Poprach A.², Vašků V.¹

¹I. dermatovenerologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²Klinika onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východisko: Maligní melanom je nádorové onemocnění kůže, které vzniká nekontrolovanou proliferací melanocytů. Nejčastěji se objevuje na kůži, ale může postihnout i sliznice, meningej či oko. Část melanomů se vyvíjí z melanocytárního névu. Akrolentiginózní melanom je typ melanomu lokalizovaný na dlaních, chodidlech, prstech, pod nehty, a je nejčastějším typem melanomu u fototypu VI. Nejdůležitějším faktorem úspěšné léčby je včasná detekce a excize tumoru s histologickým stagingem. Klíčová je chirurgická léčba v počátečním stadiu onemocnění, mnoho pacientů, ve větší míře mužů, vyšetření u lékaře ale odkládá a přichází až s pokročilým onemocněním. **Popis případu:** Autoři popisují případ 59letého pacienta trpícího syndromem bílého pláště, kterému byla provedena amputace článku prstu ruky pro údajnou gangrénu. Následně došlo k výsevu hnědočerných nodulů na předloktí a paži. Histologické vyšetření prokázalo metastázy maligního melanomu. Až v této fázi pacient anamnesticky přiznal na špičce amputovaného prstu névus, ve kterém postupně vznikla ulcerace. **Závěr:** Případ demonstruje kombinaci několika nepříznivých faktorů, které vedly k oddálení stanovení diagnózy a zahájení terapie.

Klíčová slova

akrolentiginózní melanom – histologické vyšetření – metastázy – genové amplifikace – syndrom bílého pláště

Summary

Background: Melanoma is a malignant skin disease. The tumor development is caused by an uncontrollable proliferation of melanocytes. The most common occurrence is on the skin, but melanoma may also develop on the mucous membrane, meninges, and eyes. Some melanomas develop from melanocytic nevus. Acral lentiginous melanoma occurs on palms, feet, fingers and under nails, and is the most common type of melanoma for phototype VI. The most important factor for successful treatment of malignant melanoma is an early detection, excision of the primary tumor and histological staging. Surgical treatment of an early-stage melanoma is a key to successful therapy; however, many patients (mostly men) do not seek medical attention before it is too late. **Case report:** This case study presents a 59-year-old patient, who suffers from white coat syndrome and whose finger was amputated for alleged gangrene. Subsequently, brownish black nodules appeared across his arm. Histological examination proved metastases of malignant melanoma. It was only at this phase, when the patient admitted a nevus at the tip of his amputated finger, from which ulceration and gangrene gradually emerged. **Conclusion:** This case demonstrates a combination of multiple unfavorable factors, which led to delayed diagnosis and therapy.

Key words

acral lentiginous melanoma – histology – neoplasm metastasis – gene amplifications – white coat syndrome

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Michaela Gottvaldová
I. dermatovenerologická klinika
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail:
mudr.gottvaldova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 4. 9. 2015

Přijato/Accepted: 1. 10. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015439>

Popis případu

Muž (59 let) byl na naši ambulanci odeslán v listopadu roku 2010 pro výsev četných hnědočerných solitárních papul a nodulů v rozsahu celého pravého předloktí a paže. Ojediné projevy byly i v oblasti ramenního pletence a na přiléhající části trupu. Četné uzlíky měly

v centru šedočerné krusty a erytémový lem v okolí (obr. 1). V pravé axile bylo hmatných několik lymfatických uzlin o velikosti až 5 cm. V diferenciální diagnostice byl zvažován Kaposiho sarkom a maligní melanom.

Pacient byl v září téhož roku vyšetřen na chirurgii pro několik měsíců ne-

hojící se defekt na distálním článku 3. prstu pravé ruky, který vznikl po poranění prstu v dílně. Byl proveden prostý RTG snímek se závěrem osteomyelitida distálního článku (obr. 2), klinicky byl stav zhodnocen jako gangréna a byla provedena amputace distálního článku. Další anamnestické údaje byly již bez pozoruhodností.

Histologické vyšetření nodulů na předloktí prokázalo diagnózu metastazujícího maligního melanomu kůže (obr. 3). Při podrobnější cílené anamnéze si pacient vzpomněl, že na amputovaném distálním článku prstu měl pigmentaci, ve které vznikla ulcerace. Následoval výsev tmavých makul na dorzu ruky, které pokládal za drobná poranění po svařování, a chirurg vysvětlení akceptoval. U pacienta byl výrazně vyjádřen syndrom bílého pláště s cílenou bagatelizací obtíží a strachem z lékařského ošetření.

Jako primární tumor byl tedy určen exulcerovaný melanom 3. prstu pravé ruky, který byl odstraněn pod diagnózou porážkové gangrény na chirurgickém pracovišti. Histologické vyšetření amputátu provedeno nebylo. Při našem vyšetření byla patrna na 3. prstu v okolí jizvy hnědá pigmentace.

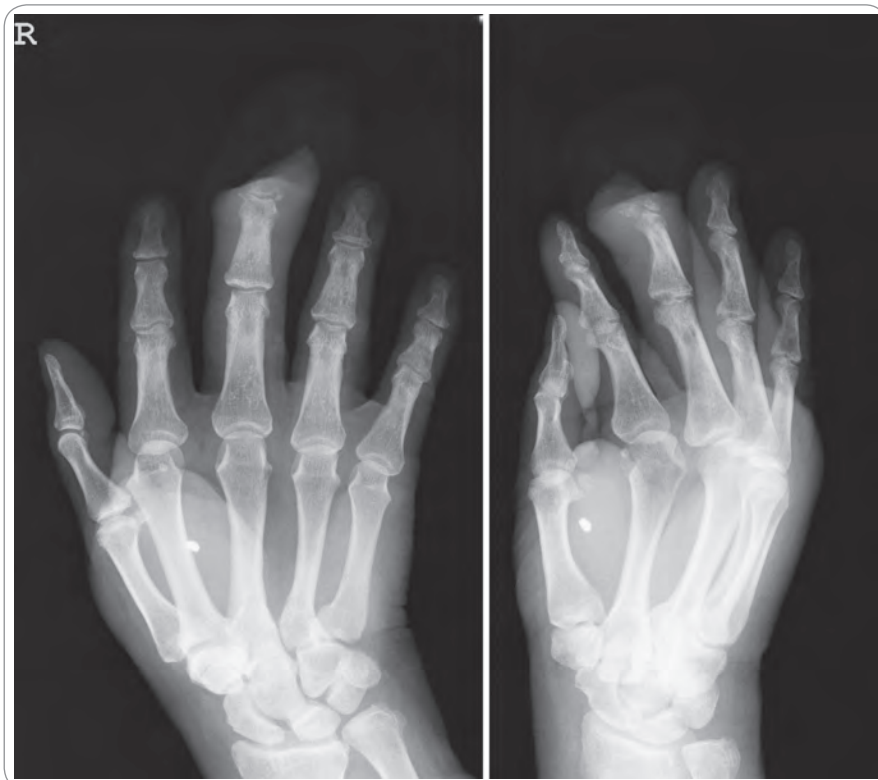
V rámci stagingu byla v laboratorních vyšetřeních zjištěna elevace závažných markerů: CRP 72,4 mg/l, FW 25/59 mm/hod, jaterních enzymů: GGT 7,48 kat/l, AST 2,55 kat/l a CA 19-9 128,6 U/ml. Hodnoty PSA, CEA a CA 15-3 byly v normě. Na UZ axil byly nalezeny tři patologicky zvětšené lymfatické uzliny. Na UZ břicha byla popsána hepatomegalie s rozměrem 20 cm v medioklavikulární čáře a s výrazně nehomogenní strukturou. Screeningová vyšetření byla na naší klinice zakončena RTG vyšetřením srdce a plic, bez patologického nálezu.

Následně byl pacient předán do péče Masarykova onkologického ústavu v Brně (MOÚ), kde bylo doplněno CT plic a mediastina (obr. 3, 4) se závěrem patologické lymfatické uzliny v pravé axile (největší 50 × 30 mm), v mediastinu a pravém hilu, v levém hilu suspektní nález. V plicním parenchymu bylo po jednom drobném ložisku a v obou křídlech se našel bilaterálně lem výpotku. Dále byla popsána hepatomegalie



Obr. 1. Kožní metastázy ALM v podobě četných tmavých nodulů.

ALM – akrolentiginózní melanom



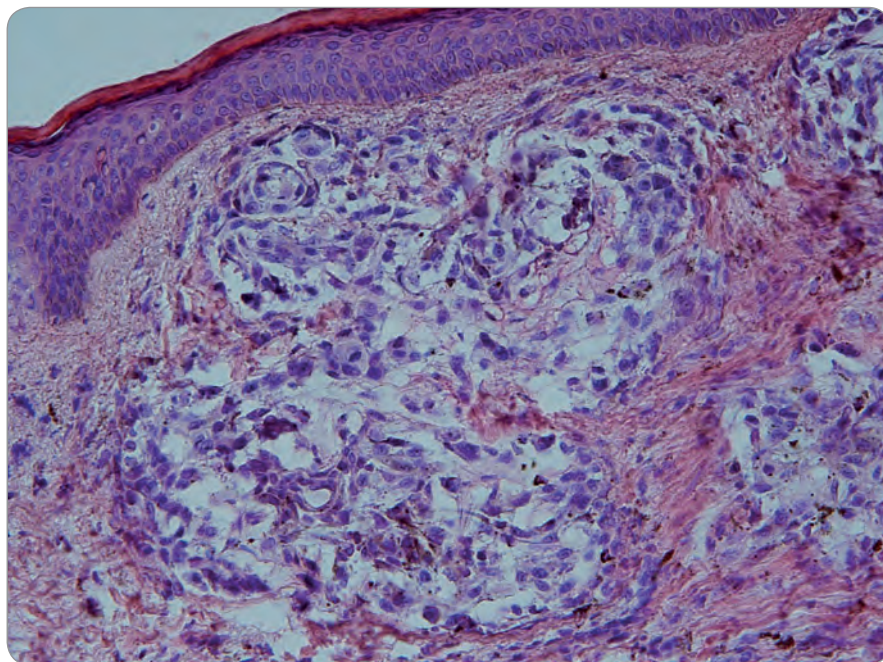
Obr. 2. Osteolýza distálního článku 3. prstce před amputací na RTG snímku pravé ruky.

se zcela patologickým pravým lalokem s velmi suspektní metastatickou infiltrací a se separovanými ložisky a drobnými infiltráty v levém laloku v.s. v cirhotickém terénu. Patologické uzliny byly shledány také v jaterním hilu, kolem pankreatu, v retroperitoneu a paraaortálně. Bylo detekováno malé množství ascitu kolem jater a v malé pánvi.

Na MOÚ byla zahájena chemoterapie s aplikací dvou cyklů cisplatinu, vinblastinu a dakarbazinu. V prosinci, po ukončení druhého cyklu, byl pacient doma nalezen v bezvědomí, bylo diagnostikováno kraniotrauma s intrakraniálním krvácením. Byl hospitalizován na Anesteziologicko-resuscitačním oddělení v nemocnici v Boskovicích, kde v lednu zemřel se závěrečnou diagnózou nekomplikace při kraniotraumatu.

Diskuze

U pacienta byl diagnostikován metastazující akrolentiginózní melanom s mnohočetnými metastázami v kůži, játrech, plicích a v uzlinách. Tomuto stavu předcházelo oddalování návštěvy lékaře a udávání nepřesných anamnestických dat pacientem. Na mechanickém inzultu, který údajně předcházel tvorbě ulcerace na prstu, pacient trval. O mechanické traumatizaci se uvažuje jako o jednom



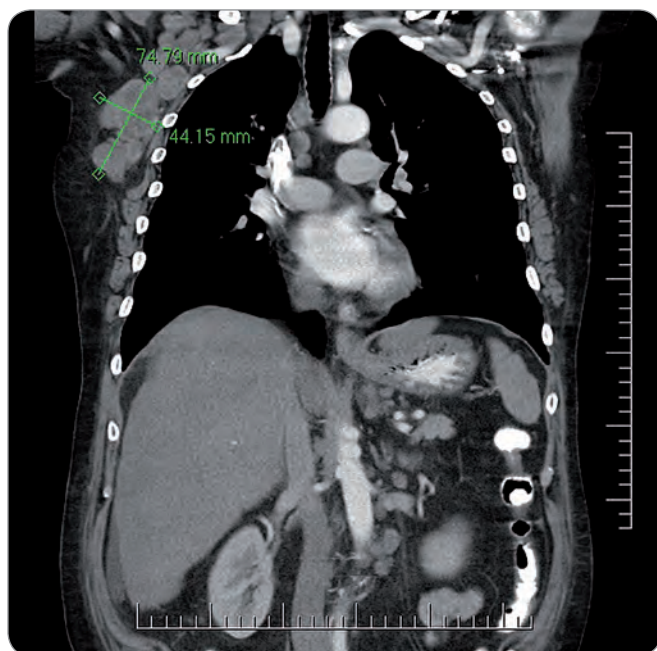
Obr. 3. Kožní metastáza ALM, hnízda nádorových buněk v kůři.

Histologický nálezn, barvení HE.

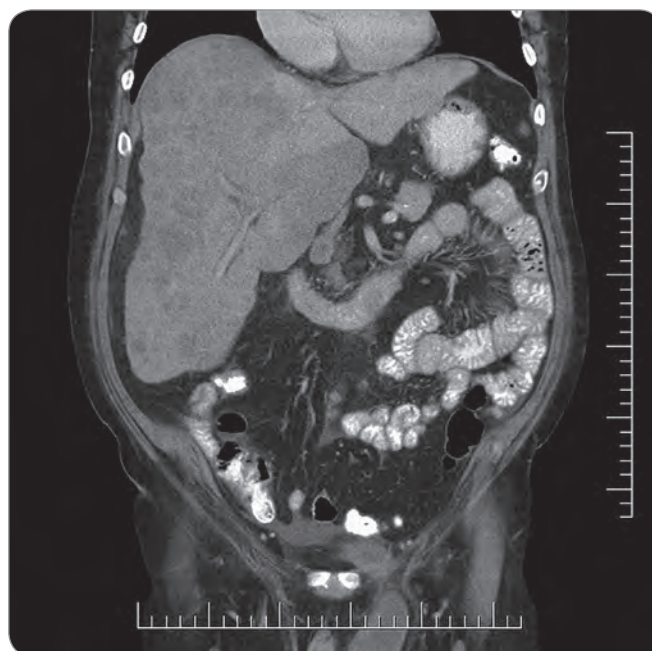
ALM – akrolentiginózní melanom

z etiologických faktorů akrolentiginózního melanomu (ALM). Rozsáhlá studie v USA na 1 413 probandech zjistila výskyt ALM na dolních končetinách napříč lidskými rasami v 78 %. I když kůže na nohou a rukou je podobná, jsou nohy

téměř kontinuálně vystavovány vlivům tření, tlaku a maceraci [1]. Dle studie, ve které popisuje 17 % pacientů před výskytem ALM pigmentovou lézi, udávalo v anamnéze 21 % z těchto nemocných recentně trauma dané oblasti



Obr. 4. Patologické uzliny v pravé axile při CT plic a mediastina.



Obr. 5. Suspektní metastatická infiltrace pravého laloku jater na CT plic a mediastina.

(tj. bodné rány, modřiny, puchýře, kontaktitidy) [2].

Další studie tuto teorii nepotvrzují. Ruce jsou také vystavovány mechanickým vlivům, traumatům a v neposlední řadě UV záření [1], navíc nebyla pozorována žádná změna ve výskytu melanomu chodidel při urbanizaci afrických kmenů, tedy poté, co začali používat obuv [3,4]. Dalším faktorem, který může hrát roli v častější plantární lokalizaci, je skutečnost, že hustota melanocytů je o 50 % vyšší než v kůži dlaně [1].

AML je nejméně častý ze čtyř hlavních typů maligního melanomu. Jako subtyp melanomu byl poprvé definován až v roce 1986. Stejně jako u ostatních typů je v etiologii prokázána polygenní dědičnost (konkrétní mutace byly nalezeny na chromozomu 9p21 – gen *CDKN2A* [5]), ovšem bez průkazu podílu ultrafialového záření. Mezi ALM a ostatními druhy melanomů se dají prokázat zřetelné rozdíly i pomocí srovnávací genomové hybridizace [6]. Při srovnání 15 pacientů s ALM a 15 pacientů s SSM (superficial spreading melanoma – povrchově se šířící melanom) byla nalezena genová amplifikace u všech pacientů s ALM (oproti dvěma případům u SSM), přičemž v 50 % případů byla oblast na chromozomu 11q13. Tyto amplifikace byly pomocí FISH studie (fluorescenční *in situ* hybridizace) prokázány již ve stadiu ALM *in situ*, i v jednotlivých, histologicky nenápadných melanocytech blízce naléhajících na *in situ* komponentu. Tyto „field cells“ byly detekovány na okrajích histopatologických excizí ALM opakovaně, dají se tedy považovat za formu minimálního reziduálního melanomu, z čehož vyplývá perzistence onemocnění do jejich odstranění [7]. Další studie prokázaly, že všechny AML se chovají nezávisle na histologických růstových znacích. Navíc melanomy postihující tyto anatomické oblasti mají signifikantně nižší míru mutací *BRAF* onkogenu (6/39, 15 %) než melanomy na trupu (23/43, 53 %) [6], což by mohlo napovídat, že ALM reprezentuje geneticky odlišné formy melanomů nezávislých na histologických růstových znacích [7].

Pro ALM je typické časně vyplavení maligních buněk do tenkostěnných lymfatických cév horního koria. Vznik je

možný jak v terénu klinicky zdravé kůže, tak v již existujícím melanocytárním névu. AML obvykle začíná jako plošná (lentiginózní), skvrnitě pigmentovaná, nepravidelně ohraničená léze na ploskách nebo ve dlaních. Dalším častým místem výskytu je nehtové lůžko, kde se AML projeví difúzní změnou barvy nehtu nebo jako pigmentový pruh pod nehtovou ploténkou, s pigmentací na nehtových valech (subunguální melanom). Vykazuje, stejně jako ostatní druhy melanomů, dvoufázový růst – horizontální (*in situ* fáze) – a vertikální. Roste však převážně invazivně do hlubších struktur, a proto i zdánlivě plochá ložiska dosahují výrazné tloušťky [8].

Výrazný podíl na výskytu má i rasová podmíněnost. Zatímco v Německu je popisováno 7 % pacientů s melanomem lokalizovaným na akrálních částech těla [9], v USA u černošské populace je to 36 % [10] a u japonských pacientů s melanomem kůže byla akrální lokalizace popsána v 77 % případů [2].

Nejdůležitějším faktorem úspěšné léčby maligního melanomu je včasná detekce a exstirpace tumoru. Histologické vyšetření u ALM někdy obtížně odliší akrolentiginózní névus. Především často v okrajích i klinicky jednoznačných lézí AML v radiální růstové fázi histologicky detekujeme pouze mírně atypické melanocyty v junkční zóně, bez melanocytů v horních partiích epidermis. Tyto znaky neumožní jednoznačnou histopatologickou diagnózu. Dobrá komunikace klinika s patologem je v těchto případech nutná, stejně jako případné opakované biopsie. Névy bývají zpravidla skryty pod nehtem a projevují se jako pigmentový pruh podél nehtové ploténky. U névů v nehtovém lůžku nepigmentuje proximální nehtový val jako u melanomu (Hutchinsonovo znamení). Jakákoli pigmentace na nehtových valech a v okolí nehtu je podezřelá z maligního bujení. ALM je často lékařem zaměněn za subunguální hematom, diabetickou ulceraci, névus, unguis incarnatus, vulgární veruku nebo onychomykózu. V diferenciální diagnostice je třeba též odlišit glomus tumor nebo subunguální keratoakantom. Zavádějící je u AML pomalá progresse, světle

hnědá barva i amelanotické projevy (10–15 % případů tvoří amelanotické formy) [8]. Pigmentace může být velmi nenápadná, typicky v okrajích léze.

Závěr

V ČR zemřelo na maligní melanom v roce 2011 celkem 365 osob (201 mužů, 164 žen), přičemž tendence v čase vykazuje mírný růst (v roce 1980 zemřelo 288 osob). Standardizovaná úmrtnost však stagnuje [11].

Mortalita u žen je pod 3,1/100 000 obyvatel ročně, zatímco u mužů se blíží ke 4/100 000 obyvatel, což se dává do souvislosti s pozdním příchodem k prvnímu vyšetření [8], a tento fakt byl potvrzen i naším případem.

Dle epidemiologických dat bylo v ČR v roce 2011 nově diagnostikovaných 95 pacientů s pokročilým melanomem a cca 300 pacientů do tohoto stadia relabovalo z časnějších stadií. Celkově se tedy jedná o cca 400 pacientů s pokročilým melanomem (neresekeabilní stadium III, metastatické stadium IV) [12].

I na našem případě je názorně poukázáno na nutnost včasné diagnostiky a důsledně odebrané anamnézy. V případě včasné histologické verifikace a interdisciplinární spolupráce je v léčbě možné účinně zasáhnout. Každý atypický pigmentový projev by měl být konzultován s odborníkem zabývajícím se diagnostikou pigmentových lézí. Klinická diagnostika melanomu závisí na zkušenosti hodnotícího lékaře. Praktický lékař diagnostikuje správně melanom asi v 50 %, všeobecný dermatolog v 70 % a specialista na diagnostiku pigmentových projevů až v 90 % [13,14], přičemž nezbytným nástrojem je dermatoskopie, která zvyšuje přesnost diagnostiky melanomu o 10–27 % [15].

Histologické vyšetření biopsií kožních pigmentovaných, tumorózních či ulcerujících lézí a amputátů by mělo být standardem.

Literatura

1. Feibleman CE, Stoll H, Maize JC. Melanomas of the palm, sole, and nailbed: a clinicopathologic study. *Cancer* 1980; 46(11): 2492–2504.
2. Seiji M, Takematsu H, Hosokawa M et al. Acral melanoma in Japan. *J Invest Dermatol* 1983; 80 (Suppl): 56s–60s.

3. Coleman WP, Philip RL, Reed RR et al. Acral lentiginous melanoma. Arch Dermatol 1980; 116(7): 773–776.
4. Kaplan I, Youngleson J. Malignant melanomas in the South African Bantu. Br J Plast Surg 1972; 25(1): 65–68.
5. Cannon-Albright LA, Goldgar DE, Meyer LJ et al. Assignment of a locus for familial melanoma, MLM, to chromosome 9p13/p22. Science 1992; 258(5085): 1148–1152.
6. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. J Natl Cancer Inst 2003; 95(24): 1878–1890.
7. LeBoit PE, Burg G, Weedon D et al. Pathology and genetics of skin tumours. Lyn: IARC Press 2006: 75.
8. Krajsová I (ed.). Melanom. Praha: Maxdorf 2006: 123–125, 332.
9. Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Grabe C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. Br J Dermatol 2000; 143(2): 275–280.
10. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML et al. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986–2005. Arch Dermatol 2009; 145(4): 427–434. doi: 10.1001/archdermatol.2008.609.
11. Uziš.cz [internetová stránka]. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Česká republika [aktualizováno 13. května 2014; citováno 4. září 2015]. Dostupné z: www.uzis.cz.
12. Modrá kniha České onkologické společnosti. 17. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2013: 290.
13. Brochez L, Verhaeghe E, Bleyen L et al. Diagnostic ability of general practitioners and dermatologists in discriminating pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol 2001; 44(6): 979–986.
14. Morton CA, Mackie RM. Clinical accuracy of the diagnosis of cutaneous malignant melanoma. Br J Dermatol 1998; 138(2): 283–287.
15. Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion – when and how. J Am Acad Dermatol 2008; 59(5): 852–871. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.027.

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Přejeme příjemné prožití vánočních svátků a v novém roce pevné zdraví, mnoho štěstí a spokojenosti. Děkujeme všem autorům a recenzentům za spolupráci v roce 2015 a těšíme se na další.

PF 2016



ambit media®

Možná úskalí léčby ipilimumabem u maligního melanomu – kazuistika

Possible Pitfalls of Ipilimumab Therapy in Malignant Melanoma – a Case Report

Kopecký J.¹, Kubeček O.¹, Gabalec F.², Hoffmann P.³, Svilius I.²

¹ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

² Endokrinologie, IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³ Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Metastazující maligní melanom patří mezi nádory s nejvyšší mortalitou. V poslední dekádě se však prognóza pacientů zlepšila díky zavedení nových léků. Jedním z prvních tzv. moderních léků byl i ipilimumab. Vzhledem k mechanismu účinku ipilimumabu je však jeho léčba provázena typickými nežádoucími účinky, které jsou souhrnně označovány jako imunitně podmíněné nežádoucí účinky. **Případ:** Předkládáme popis případu 68leté pacientky s metastatickým maligním melanomem, která podstoupila léčbu ipilimumabem. V průběhu léčby se u pacientky vyskytly různé formy nežádoucích účinků od velice častých, jako např. kožní postižení, až po méně časté jako endokrinopatie. **Závěr:** Tato kazuistika poukazuje na nutnou obezřetnost při léčbě ipilimumabem nejen v průběhu samotné léčby, ale i několik týdnů či měsíců po samotném skončení. Tato kazuistika dále dokládá přetrvávající nutnost edukace širšího spektra lékařů, kteří nepřicházejí ve své praxi běžně do kontaktu s takto léčenými pacienty.

Klíčová slova

melanom – ipilimumab – hypofyzitida – CTLA-4

Summary

Background: Metastatic melanoma is a malignancy with one of the highest mortality rates. However, with the introduction of new drugs during the last decade, the prognosis of patients began to improve. Ipilimumab is one of the first so-called modern drugs in melanoma treatment. The therapy is often complicated by adverse effects which are referred as immune-related adverse events due to its mechanism of action. **Case:** We present a case of 68-year-old woman with metastatic melanoma who underwent treatment with ipilimumab. The patient encountered several adverse events during the treatment. Some of them are quite common (e.g. skin affections), others (e.g. endocrinopathies) are less frequent. **Conclusion:** This case study highlights the need for close observation not only during the actual treatment with ipilimumab, but also several weeks or months after the last dose. This case study also demonstrates further need of education of doctors who do not usually come in to contact with such patients.

Key word

melanoma – ipilimumab – hypophysitis – CTLA-4

Práce byla realizována za podpory PRVOUK 37/06.

The work was realized with the support PRVOUK 37/06.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Jindřich Kopecký
Klinika onkologie a radioterapie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: kopeccin@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 8. 2015

Přijato/Accepted: 20. 9. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015444>

Úvod

Maligní melanom patří mezi nejzhoubnější nádory a navzdory všem preventivním programům jeho incidence nadále stoupá. Ačkoli mortalita zůstává v čase víceméně konstantní, patří generalizované onemocnění mezi nádory s nejvyšší mortalitou s omezenými terapeutickými možnostmi.

Do roku 2011 byla v ČR k dispozici pro léčbu metastatického nebo inoperabilního onemocnění pouze chemoterapie, kdy zlatým standardem byla aplikace dakarbazinu. V nedávné době však došlo k zavedení nových léčebných možností. Jedním z prvních tzv. moderních léků byl ipilimumab, který má registraci v ČR od července 2011.

Ipilimumab je plně humánní IgG1 monoklonální protilátka namířená proti

CTLA-4 (antigenu 4 aktivovaných cytotoxických T lymfocytů). Jeho působením je zabráněno časné inhibici aktivace cytotoxických T lymfocytů, která za normálních podmínek (v nepřítomnosti ipilimumabu) usnadňuje nádorovým buňkám uniknout protinádorové aktivitě imunitního systému [1]. Ipilimumab prokázal v rámci klinických studií zlepšení parametru celkového přežití a v dlouhodobém sledování i dosažení kompletních trvalých remisí [2,3].

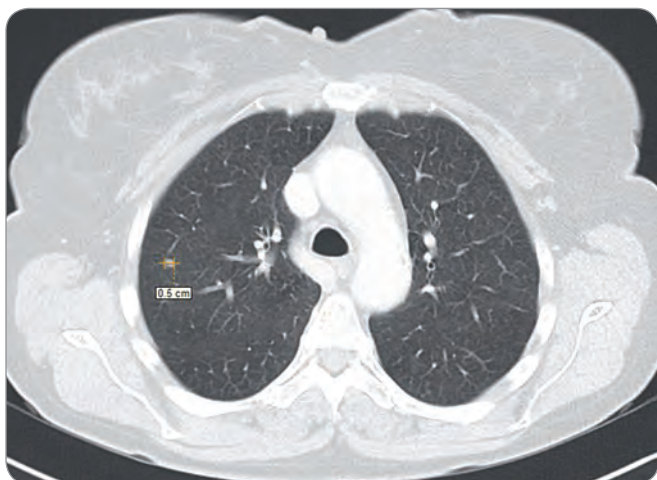
V ČR byl ipilimumab až do nedávné doby (srpen 2015) indikován v monoterapii k léčbě pokročilého melanomu (ne-resekovatelného – stadia III nebo metastatického – stadia IV) u pacientů, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí linii léčby, a to ze skupiny chemoterapeutik nebo cytokinů schválených v této indikaci.

Vzhledem k mechanismu účinku, kdy dochází k prolomení tolerance vůči nádoru, může dojít i k nežádoucímu prolomení tolerance vůči vlastním tkáním. Toto může vést k nežádoucím účinkům, které se svým charakterem blíží autoimunitním onemocněním a jsou

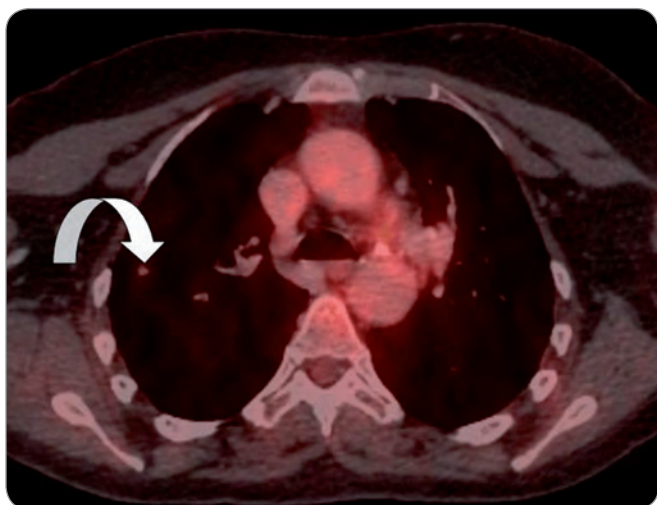
souhrnně označovány jako tzv. imunitně podmíněné nežádoucí účinky (immune related adverse events – ir-AEs). Mezi nejčastější ir-AEs v souvislosti s léčbou ipilimumabem patří kožní toxicita (vyrážka, svědění) a autoimunitně podmíněná kolitida. Tato kazuistika popisuje škálu možných nežádoucích účinků u jedné pacientky v průběhu léčby ipilimumabem.

Kazuistika

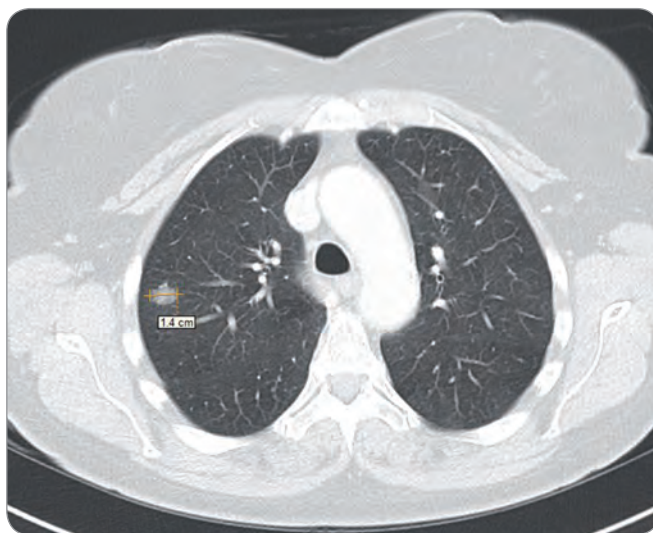
Žena, 68 let, s nodulárním maligním melanomem stadia IIIB podstoupila radikální odstranění primárního ložiska na levé patě v dubnu 2013. Vzhledem k pozitivitě sentinelové uzliny byla v červenci 2013 rovněž provedena exenterace levého třísla. Následovala adjuvantní léčba interferonem alfa-2a (Roferon-A, Roche) v klasickém vysokodávkovaném režimu. Vzhledem k horší toleranci byla udržovací dávka redukována z 9 MIU na 6 MIU. V průběhu udržovací fáze adjuvantní léčby došlo po třech měsících podávání k lokální recidivě v levém tříse. Pacientka prodělala v lednu 2014 opakovanou exenteraci třísla s nálezem jedné pozitivní uzliny histologicky odpovídající původnímu typu maligního melanomu. V rámci pravidelných kontrol byla v červnu 2014 pro další lokální recidivu provedena znovu operace levého třísla. Histologicky se nyní jednalo o odlišný typ nádoru – amelanotický dezmoplastický maligní melanom.



Obr. 1. CT řez plic ze srpna 2014.



Obr. 2. PET/CT zobrazení plicního non-avidního ložiska z listopadu 2014.



Obr. 3. CT řez plic z února 2015.

Vzhledem k nejistotě ohledně radikality výkonu, časnosti recidivy, ale i nejistému plicnímu nálezů dle CT vyšetření byla v rámci mezioborového semináře indikována k chemoterapii dakarbazinem ve vysokodávkovaném režimu ($1\,200\text{ mg/m}^2$). Tato chemoterapie byla pacientkou velice špatně snášena (celotělový exantém, svědění kůže a gastrointestinální potíže kolikovitěho charakteru). Z tohoto důvodu byla po prvním cyklu chemoterapie (září 2014) s ohledem na kontrolní PET/CT vyšetření z listopadu 2014 (non-avidní stacionární ložiska plic spíše pozánětlivého charakteru) a přání pacientky dále jen sledována. Dle kontrolního CT vyšetření v únoru 2015 však došlo k nárůstu velikosti i počtu ložiskového postižení (obr. 1–3). Vzhledem k absenci mutace *BRAF* genu a z toho plynoucí nemožnosti využití *BRAF* inhibitorů bylo rozhodnuto o zahájení paliativní imunote-

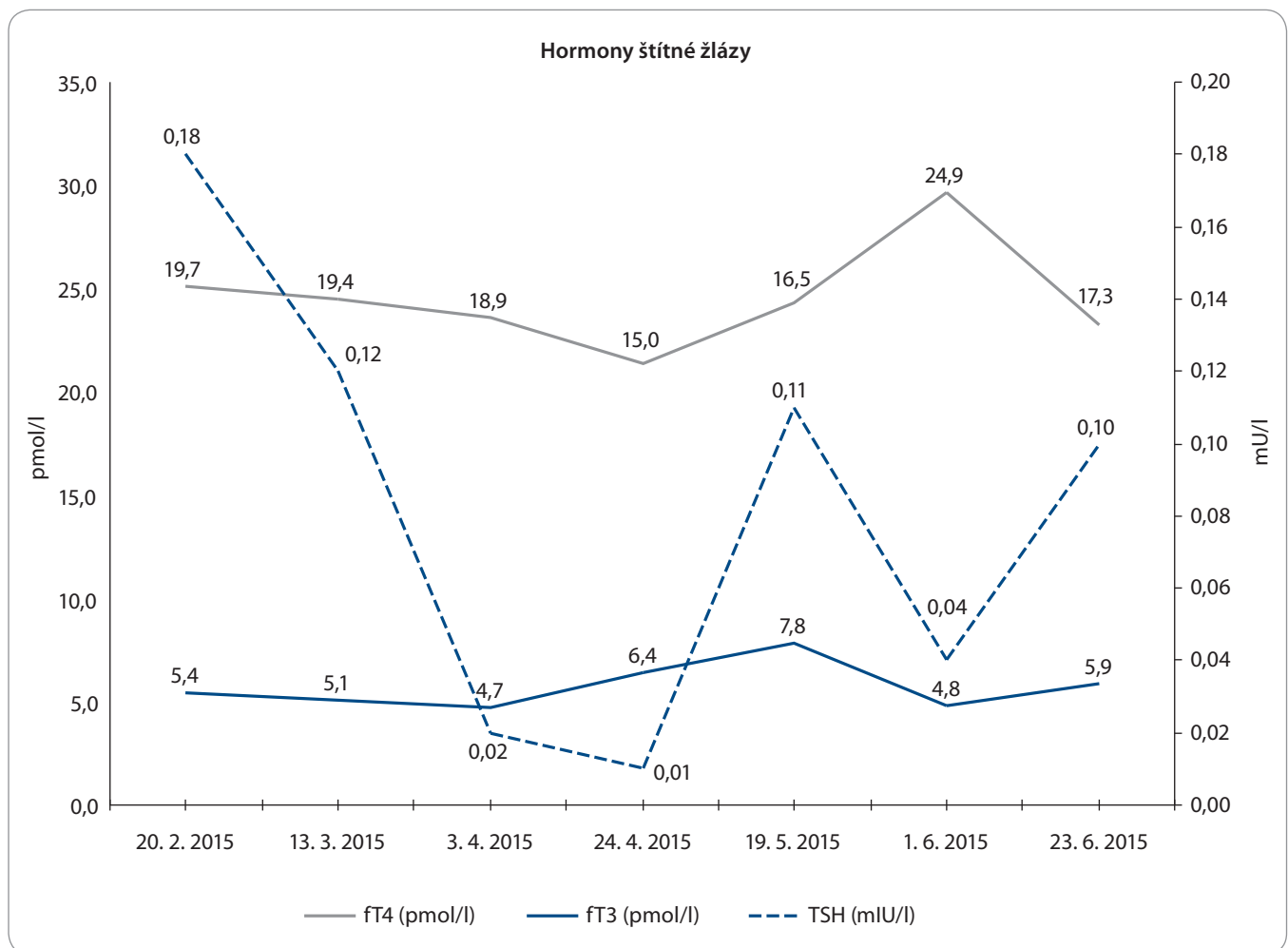
rapie ipilimumabem čtyři dávky 3 mg/kg až 21 dní.

Z anamnestických údajů se pacientka do doby léčby maligního melanomu léčila s arteriální hypertenzí (v medikaci kombinovaný preparát losartan/hydrochlorthiazid), prodělala operaci dělohy pro myomy a v dětství se léčila pro blíže nespecifikovanou hypotyreózu, kdy užívala tyroxin. Vzhledem k vysoké rodné zátěži aterosklerózy a jejích komplikací užívala dlouhodobě kyselinu acetylsalicylovou.

Léčba ipilimumabem byla zpočátku snášena velice dobře, bez známek nežádoucích účinků, až na mírný stupeň makulo-papulózního exantému zvladatelného antihistaminiky. V rámci pravidelné kontroly hormonů štítné žlázy byla zaznamenána tendence poklesu TSH mezi druhým a třetím cyklem, avšak s doposud fyziologickými hodnotami volného

T3 a T4 (graf 1). Po čtvrté dávce ipilimumabu (duben 2015) byla pacientka referována spádovému endokrinologovi, který doporučil léčbu thiamazolem jedna tableta třikrát týdně pro subklinickou hypertyreózu.

Tři měsíce od zahájení léčby ipilimumabem byla pacientka neplánovaně hospitalizována pro zhoršení stavu. V popředí obtíží dominovala nauzea a zvracení až čtyřikrát za den. Dále pacientka udávala bolesti hlavy, malátnost, slabost, motání hlavy a pocit nestability. Z klinického nálezu při přijetí byla zjištěna arteriální hypotenze $90/40\text{ mm Hg}$ (pacientce byla dva týdny před přijetím praktickým lékařem vysazena antihypertenziva), zarudlé oční spojivky oboustranně (obr. 4), výrazný otok víček (anamnesticky vznik dva dny před přijetím), stacionární lymfédem levé dolní končetiny (ultrazvukovým vyšetřením vyloučena žilní



Graf 1. Vývoj hodnot hormonů štítné žlázy a TSH v průběhu léčby ipilimumabem.



Obr. 4. Oční postižení při léčbě ipilimumabem.

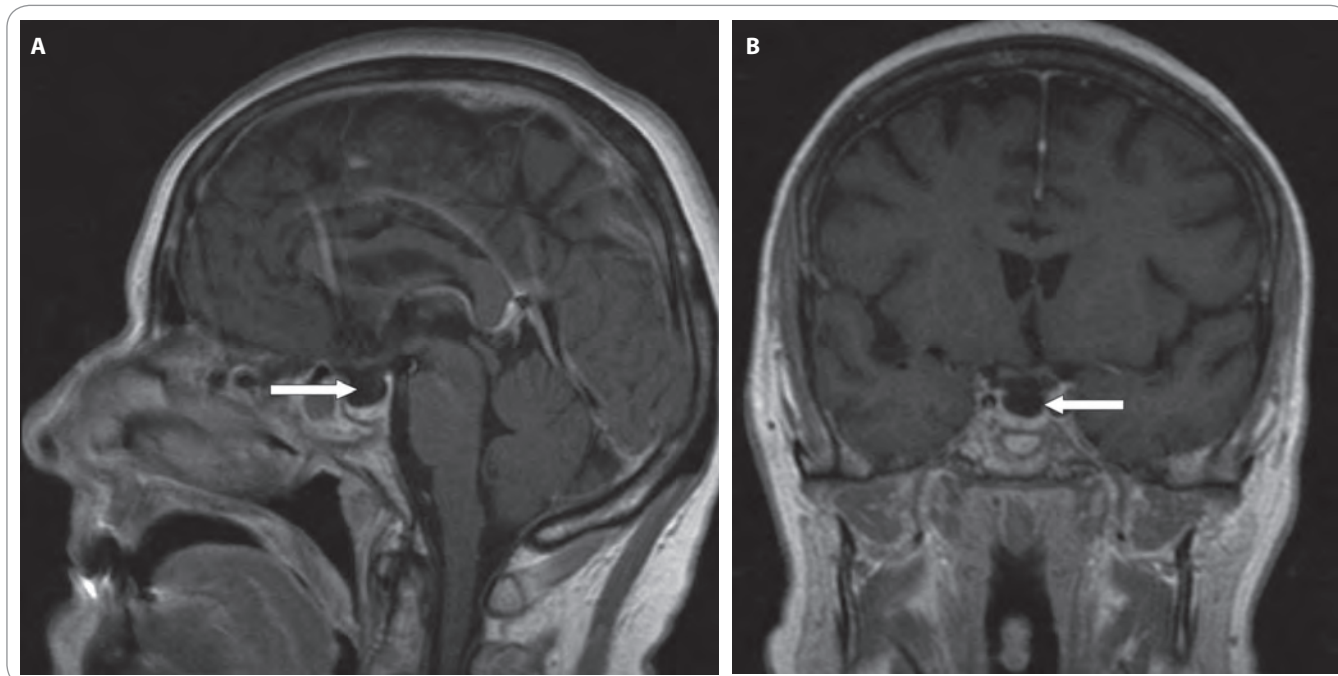
trombóza), klidná jizva bez hmatné rezistence v levém třísele a mírný makulo-papulózní exantém horní části trupu a částečně i končetin. Ten se objevil již po druhé dávce ipilimumabu a jeho intenzita byla max. 1. stupně dle CTCAE v4.0.

Vstupně bylo provedeno CT mozku, které vyloučilo diseminaci základního onemocnění do CNS. Další vyšetření vyloučila možnost plicní embolie (klinické

vyšetření + EKG) či náhlé příhody břišní (klinické + RTG vyšetření). V rámci diferenciální diagnostiky byla provedena laboratorní vyšetření k vyloučení endokrinopatií při léčbě ipilimumabem (hormony štítné žlázy, protilátky proti tyrodiální peroxidáze (antiTPO), proti tyreoglobulinu (antiTG) a receptoru pro TSH (TRAK), sérového kortizolu, hladiny adrenokortikotropinu (ACTH), folikulů stimulujícího hormonu (FSH), luteinizačního

hormonu (LH) a prolaktinu). Dominantním nálezem byla sekundární adrenální insuficience (nedetekovatelná hladina sérového kortizolu, neadekvátně nízké ACTH 12,7 ng/l), hyponatremie. Rovněž hladina gonadotropinů (LH 12,5 U/l, FSH 19,5 U/l) byla neadekvátně nízká pro daný věk a menopauzu. V rámci klinického obrazu bylo pomýšleno na hypofýzitu s hypopituitarizmem. Na MRI mozku byl však nález v oblasti hypofýzy negativní. Byla zaznamenána jen nespecifická drobná ložiska supratentoriálně v bílé hmotě mozkové (obr. 5A, B). AntiTPO, antiTG a TRAK byly negativní. Dle UZ vyšetření štítné žlázy byla přítomna multinodózní struma a laboratorně nízké TSH (0,11 mU/l) a normální volné hormony (fT3: 7,8 pmol/l, fT4: 16,5 pmol/l). Z medikace byl vysazen thiamazol a zahájena imunosuprese kortikoidy v úvodu v dávce 50 mg/den. Vzhledem k současné konjunktivitidě bylo za hospitalizace doplněno vyšetření oftalmologem a dle doporučení zahájena lokální terapie (Tobradex kapky + Maxitrol mast).

Při substituční terapii prednisolone, infuzní a antiemetické terapii došlo k ústupu dyspeptických obtíží, úpravě krevního tlaku (s nutností opětovného nasazení antihypertenziv) a zlepšení cel-



Obr. 5. A. Sagitální řez MRI mozku. B. Koronární řez MRI mozku.

kového stavu. Došlo i k vymizení kožního exantému a odeznění oboustranné konjunktivitidy. Postupně byla snižována dávka prednisolonu až na trvalou substituční dávku 5 mg/den za současné gastroprotektce inhibitorem protonové pumpy. Pacientka byla propuštěna z nemocnice v normalizovaném stavu po 16 dnech hospitalizace.

Diskuze

Při léčbě ipilimumabem se nejčastěji objevují nežádoucí účinky zapříčiněné zvýšenou až excesivní imunitní alterací (irAEs). Časné zahájení imunosupresivní léčby kortikosteroidy v případě vyššího stupně toxicity je zásadním krokem ke zvládnutí příhody, snížení morbiditu a případně i mortality. Pokud je současně přítomna adrenální insuficience, představuje podávání kortikosteroidů i prostředek substituce a prevenci rozvoje potenciálně fatální Addisonské krize. Při nedostatečném efektu kortikoidů je možné léčbu posílit o imunosupresiva jako infliximab nebo mykofenolát mofetil. Bližší algoritmy a postupy zvládání jednotlivých nežádoucích účinků byly již v literatuře dostatečně popsány [4,5].

Nejčastějším ir-AEs bývá stejně jako v našem případě poškození kůže (svědění, vyrážka), které se obvykle vyskytuje po 3. týdnu léčby s vrcholem v 6. týdnu [4]. Obvyklým projevem jsou makulo-papulózní exantém (20 %) a/nebo svědění kůže (25 %). Pokud se nejedná o stupeň toxicity 3 a více, jsou projevy obvykle zvladatelné systémovým podáváním antihistaminik, v případě protrahovaných obtíží také kortikoidy.

Méně častými, avšak o to závažnějšími nežádoucími účinky ipilimumabu jsou endokrinopatie (hypofyzitida, nedostatečnost nadledvin a autoimunitní hypochi hypertyreóza). Jejich základnost spočívá v pozdním nástupu (7–8 týdnů po zahájení léčby s ipilimumabem, nejvyšší výskyt mezi 12. a 24. týdnem) [4]. Tyto endokrinopatie mají širokou škálu projevů a mohou imitovat řadu jiných onemocnění. Je potřeba na ně myslet i po skončení léčby ipilimumabem.

Literárně je zdokumentován i nežádoucí účinek ipilimumabu v podobě panhypopituitarismu v důsledku poškození hypofýzy [6]. V rámci experi-

mentálního výzkumu na myších modelech byla zjištěna exprese receptoru CTLA-4 i v oblasti hypofýzy, což může být příčinou vzniku hypofyzitidy při léčbě ipilimumabem [7].

Podání tyreostatika na základě nízkých hladin TSH v domněnání subklinické hypertyreózy může v případě hypofyzitidy vést v krajním případě až k myxedémovému kómatu. Diagnostika těchto dvou odlišných stavů je založena na znalosti klinického stavu pacienta a laboratorních hodnotách (fT3, fT4, TSH).

Centrální hypotyreóza při hypofyzitidě je definována sníženou hladinou TSH spolu s nízkou hladinou fT4. Léčba spočívá v substituční léčbě tyroxinem.

Základním diagnostickým rysem subklinické hypertyreózy je suprese TSH při doposud nezvýšené hladině tyreoidálních hormonů (jak celkových, tak volných frakcí tyroxinu a trijodotyroninu). Všeobecně ve skupině osob s TSH 0,1–0,45 mU/l není rutinní léčba doporučena, pro 2,5 % zdravé populace jde o normu. Pouhá dispenzarizace je též doporučována po subakutních tyreoiditidách, kdy lze očekávat spontánní normalizaci TSH a možný posun k subklinické hypofunkci, který by byl terapií tyreostatiky zbytečně urychlen a zvýrazněn. Léčba by měla být zvážena u osob s TSH pod 0,1 mU/l, a to hlavně po 60. roce věku [8]. Subklinické hypertyreózy jsou léčeny tyreostatikou nebo podáním radiojodu. Všechny výše uvedené stavy musí být dispenzarizovány a individuálně posuzovány.

Ačkoliv jsme nebyli schopni graficky potvrdit hypofyzitidu, klinické příznaky a laboratorní výsledky tohoto nálezu nasvědčovaly. Ukazuje se, že MRI nález může být až u 50 % nemocných s klinickými příznaky hypofyzitidy negativní [9,10]. V našem případě zůstává etiologie nízkého TSH sporná. Nejvýrazněji byla poškozena kortikální osa. V rámci diferenciální diagnostiky hypokortikalismu je nutné vzhledem ke škále projevů (anorexie, nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha, závratě, slabost, únava apod.) vyloučit i jiné možné příčiny, jako např. náhlou příhodu břišní. Hlavním opatřením při zjištění imunitně podmíněné endokrinopatie je včasné

nasazení kortikoidů, při kterém se stav rychle upravuje ad integrum. A v případě hypopituitarismu i hormonální substituční terapie.

Na rozdíl od ostatních nežádoucích účinků ipilimumabu se jedná ve většině případů o trvalý následek léčby vyžadující následně dlouhodobou, někdy i doživotní hormonální substituci.

V průběhu léčby ipilimumabem musí být zvýšená opatrnost i vůči méně častým nežádoucím účinkům. Vzhledem k mechanismu účinku může být postižen v podstatě jakýkoliv orgán lidského těla. Jednou z méně častých, avšak subjektivně velice nepříjemných komplikací je oční poškození. Nejčastěji se jedná o episkleritidu a uveitidu s incidencí < 1 %, která vzniká přibližně dva měsíce od započetí léčby [4]. Oční poškození může mít rozličné příznaky od zarudnutí, bolesti a pálení až k fotofobii a otokům. Postup zvládnutí této toxicity se odvíjí jako v případě jiných nežádoucích účinků od stupně poškození. Podobně jako v případě jiných nežádoucích účinků je vhodné mít v týmu oftalmologa obeznámeného s toxickým profilem léčby ipilimumabem.

Závěr

Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků se objevuje již během indukčního období. Mohou se však projevit i v několika měsíčním odstupu od ukončení léčby, a na tuto souvislost je proto nutné myslet. I přesto, že máme k dispozici již propracované algoritmy zvládání nežádoucích účinků, je nutné provádět neustálou osvětu zvládání nežádoucích účinků i pro lékaře, kteří se nezabývají přímo léčbou maligního melanomu.

Literatura

1. Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ et al. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2006; 18(2): 206–213.
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711–723. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
3. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2517–2526. doi: 10.1056/NEJMoa1104621.
4. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response

with ipilimumab. J Clin Oncol 2012; 30(21): 2691–2697. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6750.

5. Kopecký J, Kubeček O, Trojanová P et al. Nežádoucí účinky novodobé léčby maligního melanomu a jejich léčba/management. Klin Onkol 2014; 27(6): 393–400. doi: 10.14735/amko2014393.

6. Araujo PB, Coelho MC, Arruda M et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: review of the literature. J Endocri-

nol Invest 2015; 38(11): 1159–1166. doi: 10.1007/s40618-015-0301-z.

7. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. Sci Transl Med 2014; 6(230): 230–245. doi: 10.1126/scitranslmed.3008002.

8. Drbalová K, Vodák M, Zamrazil V. Subklinické tyreopatie. Med Praxi 2012; 9(4):163–166.

9. Min L, Vaidya A, Becker C. Association of ipilimumab therapy for advanced melanoma with secondary adrenal insufficiency: a case series. Endocr Pract 2012; 18(3): 351–355. doi: 10.4158/EP11273.0R.

10. Lam T, Chan MM, Sweeting AN et al. Ipilimumab-induced hypophysitis in melanoma patients: an Australian case series. Intern Med J 2015; 45(10): 1066–1073. doi: 10.1111/imj.12819.

Redakce časopisu Klinická onkologie a nakladatelství Ambit Media, a.s. vypisuje

SOUTĚŽ NA PODPORU AUTORSKÝCH TÝMŮ PUBLIKUJÍCÍCH V ZAHRANIČNÍCH ODBORNÝCH TITULECH

Odměna pro vítěze: 10 000 Kč

Cíl soutěže:

Podpořit renomé a prestiž časopisu Klinická onkologie – oficiálního časopisu ČOS ČLS JEP – u domácích i zahraničních autorů, lékařů a akademických pracovníků.

Podmínky soutěže:

1. Soutěž je určena autorským týmům, které publikují v zahraničních odborných titulech.
2. Do soutěže budou zařazeny práce publikované v zahraničních titulech od června 2014 do prosince 2015.
3. Ve svých článcích zaslaných k publikaci do zahraničního periodika budou autoři citovat práci, která byla otištěna v časopise Klinická onkologie (k vyhledání lze použít databáze www.pubmed.org nebo www.linkos.cz).
4. Do soutěže nebudou zařazeny autocitace.
5. Ze všech prací, které splní podmínky soutěže, bude redakční radou vylosována jedna, jejíž autorský tým bude oceněn částkou 10 000 Kč.

**KLINICKÁ
ONKOLOGIE**


ambit media®

Domácí parenterální výživa v onkologii

Díl 6 – Síť center domácí parenterální výživy a péče o onkologické pacienty

Novák F., Meisnerová E.

Nutriční ambulance, IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Nutriční ambulance IV. interní kliniky 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze poskytuje péči pro dospělé pacienty v riziku malnutrice, zejména v případech s potřebou domácí umělé výživy. Program domácí parenterální výživy (DPV) zde funguje od roku 2003 a do současnosti jím prošlo více než 150 pacientů. Počet aktivních pacientů se v posledních letech ustálil na číslech mezi 40 a 50. Stoupá podíl pacientů, často onkologických, kteří potřebují parenterální výživu na období v řádu měsíců spíše než let. Pracoviště spolupracuje s ostatními centry DVP v rámci Pracovní skupiny DVP Společnosti klinické výživy a intenzivní metabolické péče (SKVIMP) ČLS JEP a poskytuje data do registru pacientů na DPV (Registr domácí nutriční podpory – REDNUP) při Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně (IBA MU). Pomocí vybraných kazuistik, zpráv o činnosti pracovní skupiny a výsledků z dat z národního registru pacientů na DPV jsou zde demonstrovány možnosti poskytování této podpůrné terapie pro onkologické pacienty v ČR.

Tato aktualita byla podpořena společností Baxter.



MUDr. František Novák, Ph.D.

Nutriční ambulance
IV. interní klinika
1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: fnova@lf1.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 11. 2015

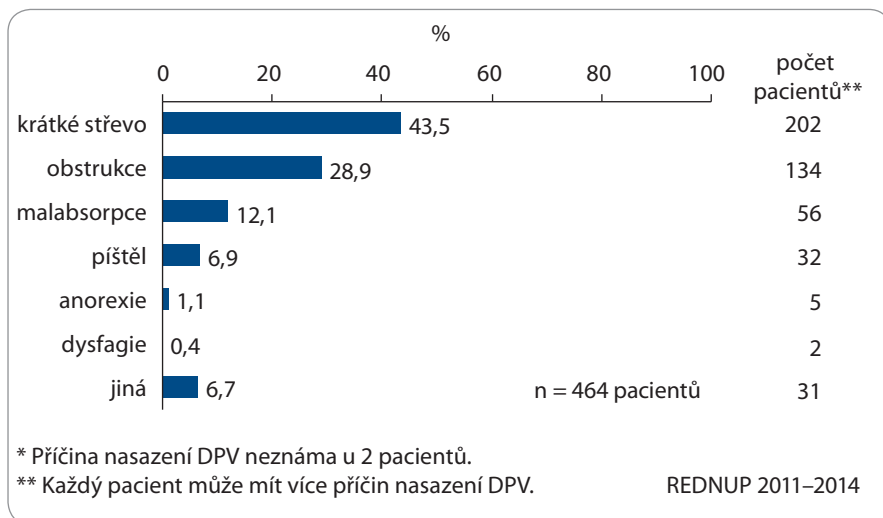
Spektrum pacientů na DPV se v posledních letech mění zejména ve velkých centrech. Přibývá pacientů, kteří potřebují DPV v řádu několika týdnů či měsíců anebo u kterých se jedná jen o doplňkový způsob příjmu živin. Jedná se zejména o pacienty s potřebou parenterální výživy (PV) v rámci rekonvalescence při perzistujícím intestinálním selhání po břišních katastrofách, zejména před plánovanými rekonstrukčními výkony na gastrointestinálním traktu (GIT). Dále v průběhu léčby onemocnění, které doprovází závažná dysfunkce GIT, která vede navzdory enterální nutriční podpoře k rozvoji malnutrice. V řadě těchto případů se jedná o nežádoucí následek a komplikace agresivní léčby u onkologických pacientů (rozsáhlé chirurgické výkony, cytostatika, radioterapie, cílená biologická léčba a jejich kombinace). V těchto případech DPV umožňuje buď dokončit léčebný režim, anebo zmírnit dopad komplikací. Konečně přibývá i DPV v paliativní péči, převážně u onkologických pacientů se syndromem nádorové obstrukce GIT se

střední délkou podání této terapie okolo 3–4 měsíců.

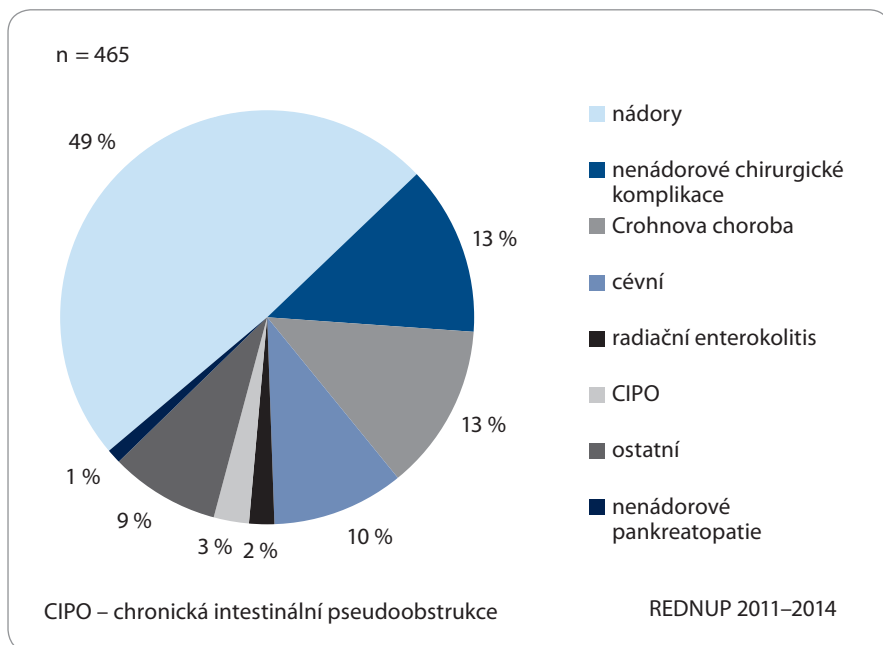
Případ 1

Když byl v roce 2007 tehdy 60letému pacientovi s familiární hypercholesterolemii diagnostikován karcinom žaludku, nikdo netušil, jaké složité stonání ho čeká a ani to, že v jeho průběhu zvládne svépomocí přestavět dva rodinné domy. Resekce typu Bilroth I (pT2b N0 M0) byla časně komplikována rozvojem subfrenického abscesu a gastrokutánní píštělí. Kvůli dlouhému odstupu od výkonu nakonec nebyla provedena původně indikovaná adjuvantní chemoradioterapie. Pacient se na přechodné jejunální výživě během pár měsíců plně zotavil a píštěl se zhojila. Pacient se po několika letech bez známek recidivy nádorového onemocnění dožil akutního infarktu myokardu s urgentním bypassesem bez reziduální poruchy kinetiky srdečního svalu v roce 2011. Hned v následujícím roce 2012, tj. prakticky pět let po resekci primárního tumoru, byla endoskopicky diagnostikována masivní ino-

perabilní recidiva tumoru žaludku s prorůstáním do okolních struktur, PET/CT negativní. Během explorativního chirurgického výkonu byl implantován stent do stenózaného pahýlu žaludku. Pacient následně od 09/2012 zahájil paliativní chemoterapii s intermitentní potřebou jejunální výživy v jejím průběhu. Pacientovi se však stent po 19 měsících *in situ* fragmentoval a dislokoval do jejuny s nutností chirurgické revize a extrakce stentu, tj. v 02/2014. V perioperačním období se stal pacient závislý na PV a byl dimitován na DPV. V dalším průběhu byla podávána paliativní chemoterapie postupně ve třech liniích. Pacient se udržoval v dobré fyzické kondici prací okolo domu a na zahradě. Situaci však 09/2014 dále komplikoval rozvoj ileózního stavu při nádorové stenóze colon transversum s nutností konstrukce paliativní ileostomie. Jako vedlejší peroperační nález byla nově diagnostikována metastatická ložiska v játrech. U pacienta trvala závislost na DPV v režimu šest vaků týdně do subkutánního portu, který byl implan-



Graf 1. Příčiny indikace DPV u dospělých.



Graf 2. Hlavní diagnózy u dospělých pacientů na DPV.

tován původně k podávání chemoterapie. Pacient nepotřeboval dekompresi GIT, ale zvládl perorální příjem do 25 % potřeb. V 03/2015 po neopatrné aplikaci chemoterapie do portu došlo k úniku cytostatika do kapsy portu s rozvojem nekrózy a ztrátě portu. Jako náhradní přístup byl poté implantován PICC (peripherally inserted central catheter), který má pacient až dosud, tj. osm měsíců bez komplikací. V posledních týdnech před publikací tohoto článku, osm let od počátku onemocnění a 21 měsíců po zahájení DPV dochází při progresi

metastatického procesu v játrech k rozvoji slabosti a výraznému zhoršení kvality života. Zvažujeme ukončení DPV.

Nutriční podpora a fyzioterapie je součástí komplexní péče u onkologicky nemocných od samého počátku jejich léčby. Při indikaci DPV je třeba nejprve vyloučit možnost použití méně invazivních možností, dietních opatření a enterální výživy formou sippingu nebo cestou sondy. Podmínkou úspěšné DPV je dobře

motivovaný a informovaný pacient, který v případě, že se jedná o indikaci v paliativní péči, by měl mít navíc prognózu přežití delší než 2–3 měsíce a dobrý celkový stav. Schopnost utilizace substrátů u pacientů s nádorovou obstrukcí GIT můžeme ověřit jen s pomocí terapeutického testu po dobu cca 1 týdne, kdy monitorujeme realimentační projevy, případně zlepšení celkového stavu a proteosyntézy. V paliativní péči má zásadní význam dopad DPV na kvalitu života a přínos metody by měl vždy převážet její negativa.

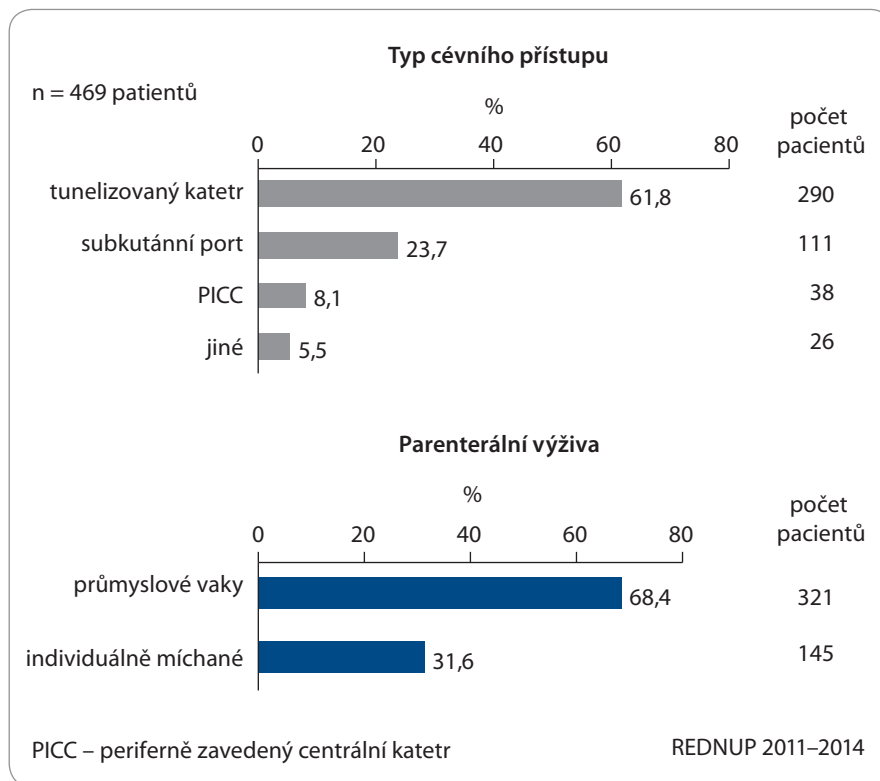
Případ 2

Dnes 59letá pacientka absolvovala před 22 lety, tj. v roce 1992, hysterektomií s bilaterální adnexektomií pro karcinom čípku děložního s adjuvantní aktinoterapií. V roce 2007 u ní byla diagnostikována recidiva nádoru v oblasti pochvy. Po zvážení všech okolností byl indikován radikální výkon s paraaortální lymphadenektomií, exenterací pánve, Brickerovou ureteroileostomií, sigmoideostomií a apendektomií. Histologicky se při recidivě jednalo o středně až níže diferencovaný nerozhovňující spinocelulární karcinom v oblasti vagíny s vezikovaginální píštělí (pT2 N0 M0). Další průběh a rekonvalescence po výkonu však nebyly zcela uspokojivé z hlediska funkce GIT – přetrvával chronický sub- až ileózní stav v terénu postradiační enteritidy. Pacientka byla nakonec indikována k chirurgické revizi s resekci cca 100 cm nejpostiženější části tenkého střeva. Pooperačně se obnovila pasáž, ale i přes režimová opatření se nedařilo kompenzovat syndrom krátkého střeva, docházelo k výraznému váhovému úbytku, hypotenzi a dehydrataci s oligoanurií při vysokých odpadech do stomie. Pacientka byla na konci roku 2008 indikována k DPV cestou subkutánního portkatetru. V průběhu DPV byly hlavním problémem katetrové sepse. Katetrové sepse byly opakovaným důvodem extrakcí trvalých vstupů – 04/2009, 06/2010, 01/2011, 06/2011, 09/2011, 06/2013, 07/2013, 08/2013, 09/2013, 04/2014, kdy jsme vyzkoušeli postupně a opakovaně všechny tři běžně užívané dlouhodobé vstupy pro PV – portkatetr, tunelizovaný katetr a PICC. V některých letech katetrové infekce této jediné

pacientky tvořily přes polovinu všech infekcí vstupů pro DPV v našem centru. Ve snaze zamezit jejich vzniku jsme vyměnili a modifikovali snad všechny postupy od pokusu o vykázání domácího mazlíčka v podobě kočky až po spolupráci s agenturou domácí péče při ošetřování. Prakticky poprvé jsme u této pacientky otestovali dnes již rutinní používání taurolidinových antiseptických zátek do katetru. Letos je pacientka sedm let na DPV, je bez známek recidivy nádorového onemocnění, znovu má portkatetr, ošetřuje si ho kromě zavádění jehel sama a více než rok neměla katetrovou infekci.



Prezentovaný druhý případ dokladuje, že vyléčení nádorového onemocnění pomocí komplexní a často agresivní protinádorové terapie může zanechat závažné a trvalé následky s dopadem na zdraví a kvalitu života pacienta. V případě následků ve smyslu ireverzibilního intestinálního selhání je cenou za vyléčení dlouhodobá, často doživotní závislost na DPV. Výměna zkušeností při péči o komplikované pacienty na DPV a formulace doporučených postupů v rámci Pracovní skupiny DPV SKVIMP ČLS JEP pomáhá přenášet zkušenosti mezi jed-



Graf 3. Technické aspekty DPV u dospělých.

notlivými centry v ČR i v rámci blízkého zahraničí. Důležitým ukazatelem kvality poskytované DPV je výskyt katetrových infekcí/1 000 katetrových dnů, který by se měl pohybovat v pásmu < 2 a je sledován v rámci REDNUP při IBA MU

v Brně (graf 1–3). Napojení jednotlivých onkologických pracovišť na centra DPV v jejich okolí je potom slibným modelem spolupráce při péči o onkologické pacienty s potřebou parenterální nutriční podpory.

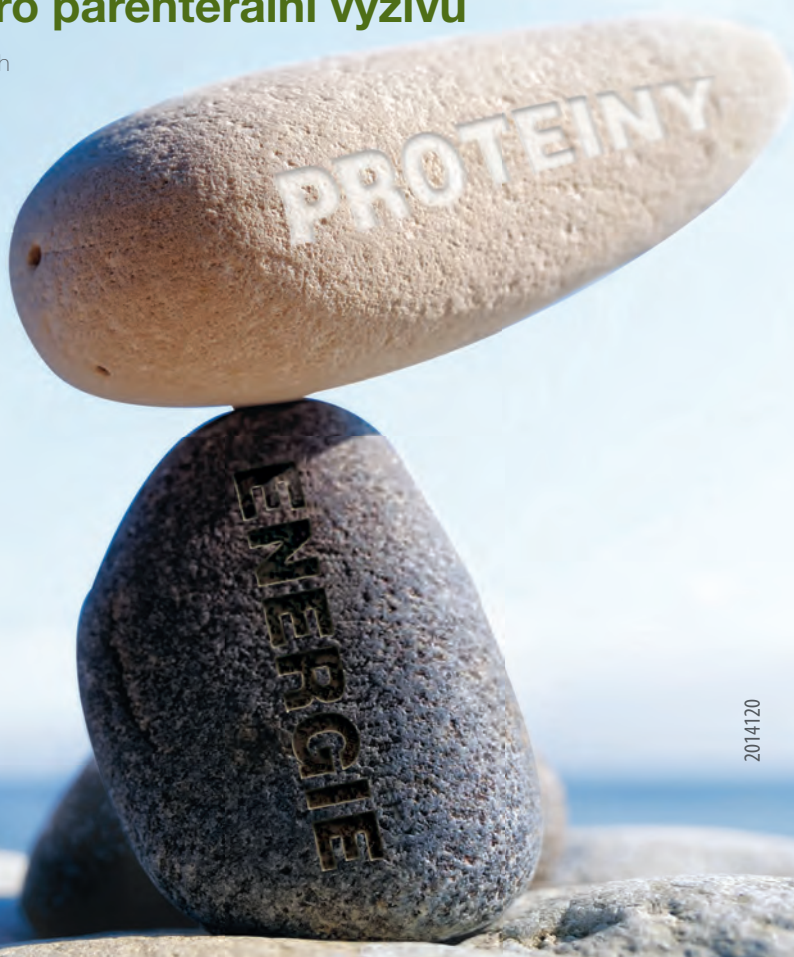
Olimel N9/N9E

Tříkomorové All-In-One vaky pro parenterální výživu

- Ke krytí zvýšených nároků na proteiny a energii u kriticky nemocných mají vaky Olimel N9/N9E **vyšší obsah bílkovinného dusíku** než jiné komerční vaky ⁽¹⁾
- Olimel N9/N9E dodává **velké množství dusíku při minimalizaci dodávky glukózy** ⁽¹⁾
- Olimel N9/N9E z dostupných komerčních vaků vykazuje **nejvyšší poměr mezi obsahem dusíku a objemem vody** ⁽¹⁾
- Odpovídá ESPEN guidelines pro chirurgii a intenzivní péči ^(2,3)
- **NOVĚ** dostupný v objemech **1000 ml** a **2000 ml**



1. SPCs OLIMEL N9(E), Kabiven, SmofKabiven, NuTriFlex Lipid/Omega Special.
2. Singer P et al. Clin Nutr. 2009;28:387-400.
3. Braga M et al. Clin Nutr. 2009;28:378-386.



2014120

Přípravky řady Olimel/Periolimel jsou charakterizovány obsahem dusíku v 1000 ml (např. Periolimel N4E = 4g N/l, Olimel N5E, N7E, N9 = 5; 7 nebo 9g N/l). Verze s elektrolyty jsou označeny E

Zkrácené informace o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL

Názvy přípravků: PERIOLIMEL N4E; OLIMEL N5E; OLIMEL N7E; OLIMEL N9E; OLIMEL N9

Infuzní emulze

Kvalitativní a kvantitativní složení: Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL jsou dodávány v 3komorových vácích. Léčivé látky: Olivae et sojae oleum raffinatum, alanin, arginin, acidum asparticum, acidum glutamicum, glycin, histidin, isoleucin, leucin, lysin, methionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptofan, tyrosin, valin, natrii acetat trihydricus, natrii glycerophosphas hydricus, kalii chloridum, magnesi chloridum hexahydricus, calci chloridum dihydricum, glucosum. **Terapeutické indikace:** Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL jsou indikovány pro parenterální výživu dospělých a dětí starších 2 let v případě, že perorální nebo enterální výživa je nemožná, nedostatečná nebo kontraindikována. **Dávkování a způsob podání:** Vzhled směsi po rekonstituci je homogenní mléčně zbarvená emulze. U dospělých a dětí starších dvou let věku Dávkování závisí na energetickém výdeji, klinickém stavu pacienta a jeho schopnosti metabolizovat složky přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL, jakožto i další energii nebo proteiny podané perorálně/enterálně. Proto je nutné zvolit velikost vaku s ohledem na tělesnou hmotnost pacienta. **Způsob a délka podávání:** Díky své nízké osmolaritě je možné přípravek PERIOLIMEL podávat do periferní nebo centrální žíly. Přípravky OLIMEL s vysokou osmolaritou pouze do centrální žíly. Doporučená doba trvání infuze pro parenterální nutriční vak je mezi 12 a 24 hodinami. Pokud se podává přípravek dětem starším než 2 roky, je nezbytné použít vak, jehož objem koresponduje s denním dávkováním. **Kontraindikace:** Podávání přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL je kontraindikováno v následujících situacích: nedonošení novorozenci, kojenci a děti mladší 2let, hypersenzitivita na vaječné proteiny, sójové nebo arašídové

proteiny nebo na kteroukoli léčivou nebo pomocnou látku přípravku; vrozené abnormality metabolismu aminokyselin; závažná hyperlipidémie nebo závažné poruchy metabolismu lipidů charakterizované patologicky zvýšenou plazmatickou koncentrací sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku a/nebo fosforu. **Zvláštní upozornění:** Příliš rychlé podání roztoků plně parenterální výživy může vést k závažným nebo fatálním následkům. Infuzi je nutné okamžitě zastavit, pokud se objeví jakékoli abnormální příznaky nebo symptomy alergické reakce (např. pocení, horečka, třesavka, bolest hlavy, kožní vyrážka nebo dyspnoe). K žádné složce vaku ani rekonstituované emulzi nepřidávejte žádný jiný léčivý přípravek nebo látku bez předchozího ověření jejich kompatibility a stability výsledného přípravku (především stability lipidové emulze). Při zahájení intravenózní infuze je vyžadováno specifické klinické monitorování. V průběhu léčby sledujte rovnováhu vody a elektrolytů, osmolaritu séra, sérové triglyceridy (nesmí v průběhu infuze překročit 3 mmol/l), acidobazickou rovnováhu, krevní glukózu, jaterní a ledvinové testy, koagulaci a krevní obraz včetně destiček. Pravidelně je nutné sledovat schopnost těla odstraňovat lipidy. U pacientů s jaterní insuficiencí používejte přípravek s opatrností kvůli riziku rozvoje nebo zhoršení neurologických poruch spojených s hyperamoniemií. U pacientů s renální insuficiencí používejte přípravek s opatrností, zejména v případě hyperkalémie. U pacientů s poruchami koagulace, anémií, diabetem mellitus a hyperlipidemií používejte přípravek také s opatrností. Opatrnosti je třeba při podávání přípravku PERIOLIMEL pacientům se zvýšenou osmolaritou, nedostatečnou funkcí nadledvin, srdečním selháním nebo plicní dysfunkcí. Nepřipojujte vaky do série, aby nedošlo ke vzduchové embolii reziduálním vzduchem obsaženým v primárním vaku. V případě použití periferní žíly u přípravku PERIOLIMEL se může vyvinout tromboflebitida. Místo zavedení katétru je nutné denně sledovat, zda se na něm nevyskytují místní známky tromboflebitidy. **Interakce s jinými léčivými**

přípravky: Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL nesmí být podávány současně s krví stejným infuzním setem, neboť hrozí riziko pseudoaglutinace. Lipidy mohou interferovat s výsledky určitých laboratorních testů (např. bilirubin, laktátdehydrogenáza, saturace kyslíkem, krevní hemoglobin), pokud je vzorek krve odebrán před odstraněním lipidů. Dále nesmí být podávány společně s antibiotikem ceftriaxonem, z důvodu rizika vzniku precipitátů ceftriaxon-vápenatých solí. Přípravky s elektrolyty obsahují draslík. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům užívajícím draslík šetřící diuretika (např. amilorid, spironolacton, triamterene), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), antagonisty receptoru angiotenzinu II nebo imunosupresiva takrolimus nebo cyklosporin z pohledu rizika hyperkalémie. **Nežádoucí účinky:** možné nežádoucí účinky mohou nastat jako následek nevhodného použití (např. předávkování, příliš vysoká rychlost infuze). Na začátku infuze může být kterýkoli z následujících abnormálních příznaků (pocení, horečka, třes, bolest hlavy, kožní vyrážka, dyspnoe) důvodem pro okamžité přerušení podávání infuze. Časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): tachykardie, anorexie, hypertriglyceridémie, bolest břicha, průjem, nauzea, hypertenze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v ochranném obalu. Chraňte před mrazem. **Registrační čísla:** 76/389/10-C, 76/384/10-C, 76/385/10-C, 76/387/10-C, 76/388/10-C. **Datum revize:** 14.5.2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BAXTER CZECH spol. s r.o., Praha, Česká republika

Úplné souhrny informací o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL naleznete na www.baxter-vpois.cz. Výdej léčivých přípravků vázán na lékařský předpis. Přípravky Olimel nejsou hrazeny ze zdravotního pojištění.

Kontakt: BAXTER CZECH spol. s r.o., Karla Engliš 3201/6, Praha 5
Tel. +420 225 774 111



Tafinlar®
(dabrafenib)



Mekinist®
(trametinib)

NOVĚ REGISTROVÁNO

První kombinace BRAF/MEK inhibitorů, která demonstrovala statisticky signifikantní benefit celkového přežití pro pacienty s metastatickým melanomem s mutací BRAF V600E/K¹

Snížení rizika úmrtí o 29 % v porovnání s monoterapií přípravkem Tafinlar¹

Reference: 1. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Lancet 2015; 386: 444-51

ZKRÁCENÁ INFORMACE TAFINLAR 50 mg tvrdé tobolky TAFINLAR 75 mg tvrdé tobolky

Složení: Dabrafenib mesilas v množství odpovídajícím 50 mg, resp. 75 mg dabrafenibu. **Indikace:** Dabrafenib je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF. **Dávkování:** Doporučená dávka dabrafenibu užívávaného buď v monoterapii, nebo v kombinaci s trametinibem je 150 mg (dvě 75 mg tobolky) dvakrát denně (celková denní dávka 300 mg). Dabrafenib je třeba užít nejméně 1 hodinu před jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle a mezi jednotlivými dávkami je třeba ponechat interval přibližně 12 hodin. Ke zlepšení compliance pacienta je třeba dabrafenib užívat v podobnou dobu každý den. Pokud se užívá dabrafenib a trametinib v kombinaci, trametinib se má podávat jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou dabrafenibu. V případě toxicity spojené s užíváním dabrafenibu v kombinaci s trametinibem se musí dávka obou látek snížit, přerušit nebo ukončit současně. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu ze dvou látek, jsou v případě výskytu horečky, uveitidy, malignit s RAS pozitivní mutací vyskytující se v jiné lokalitě než kožní a prodloužení QT intervalu, snížení ejekční frakce levé komory, okluze retinální žíly, ablace retinálního pigmentového epitelu a intersticiální plicní onemocnění/pneumonie. U pacientů > 65 let není nutná počáteční úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater je třeba dabrafenib používat s opatrností a to jak při užívání v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem. Klinické údaje u pediatrické populace nejsou k dispozici. Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Bezpečnost a účinnost dabrafenibu nebyla stanovena u pacientů s melanomem s divokým typem genu BRAF, proto se dabrafenib u těchto pacientů nemá používat. Při podávání dabrafenibu jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem, se mohou vyskytovat nové malignity, a to jak kožní, tak mimo kožní lokalizaci. U 1 % pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem v klinických studiích byly zaznamenány závažné neinfekční febrilie, které byly doprovázeny těžkou žilností, dehydratací, hypotenzí a/nebo akutním renálním selháním přerušného původu u subjektů s původně normálními renálními funkcemi. U pacientů léčených dabrafenibem samotným nebo v kombinaci s trametinibem byly zaznamenány případy kožního spinocelulárního karcinomu (cuSCC), které zahrnovaly léze klasifikované jako podtyp keratoakantomu. Před zahájením léčby dabrafenibem a poté každý měsíc v průběhu léčby a po dobu až 6 měsíců od ukončení léčby se doporučuje provádět kožní vyšetření. Ve sledování se má pokračovat po dobu 6 měsíců po ukončení léčby dabrafenibem nebo do zahájení další protinádorové léčby. Pacienti užívající dabrafenib jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem by měli být v průběhu léčby sledováni s ohledem na subjektivní a objektivní oční příznaky (z důvodu možného vzniku iriditidy) a na sérový kreatinin. Před zahájením léčby, jeden měsíc po zahájení léčby a po změně dávkování je nutné u všech pacientů zkontrolovat elektrokardiogram (EKG) a hladinu iontů (včetně magnezia). Léčba dabrafenibem se nedoporučuje u pacientů s nekontrolovatelnými abnormalitami iontů (včetně magnezia), se syndromem prodloužení QT intervalu a u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytily hemoragické příhody, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. V souvislosti s trametinibem užíváním v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, výskyt intersticiálního plicního onemocnění nebo pneumonie, vyrážky a rhabdomyolýzy. Pokud se u pacientů v průběhu užívání dabrafenibu s trametinibem objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy, jako jsou dušnost, bolest na hrudi nebo otok rukou či nohou, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončte. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a po dobu 4 týdnů po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci a 4 měsíce po poslední dávce trametinibu, je-li podáván v kombinaci s dabrafenibem. **Interakce:** Při společném podávání dabrafenibu se silnými inhibitory (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromycin, ritonavir, sachinavir, telitromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir), je třeba postupovat s opatrností. Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 a CYP3A4 [např. rifampicin, fenofenon, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)]. Látky, které zvyšují pH, mohou snižovat biologickou dostupnost dabrafenibu po perorálním podání, je třeba se vyvarovat současného podávání léčivých přípravků, které zvyšují žaludeční pH. Současné podávání dabrafenibu s warfarinem nebo s digoxinem může vést ke snížení expozice warfarinu respektive digoxinu. Opakované podávání dávky trametinibu 2 mg jednou denně společně s dabrafenibem 150 mg dvakrát denně nevedlo ke klinicky významným změnám C_{max} a AUC trametinibu nebo dabrafenibu. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: snížení chuti k jídlu, kašel, průjem, syndrom palmo-plantární erythrodysestzie, hyperkeratóza, bolest hlavy, pyrexie, artalgie, myalgie, bolest končetin, pyrexie, zimnice, astenie, únava, nauzea, papilom, alopecie, vyrážka a zvracení. Časté: kožní spinocelulární karcinom, seborrhoická keratóza, akrochordon (kožní přívěsky), bazocelulární karcinom, hypofosfatémie, hyperglykémie, zácpa, suchá kůže, pruritus, aktnická keratóza, kožní léze, erytém, příznaky podobné chřipce, pokles LVEF. **Novic pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem:** Velmi časté: infekce močových cest, nazofaryngitida, neutropenie, snížená chuť k jídlu, závrate, hypertenze, hemoragie, kašel, zácpa, průjem, suchá kůže. Časté: celulitida, folikulitida, paronichium, pustulární vyrážka, anémie, trombocytopenie, leukopenie, hyponatremie, hypotenze, poruchy vidění, snížení ejekční frakce, dušnost, suchost v ústech, stomatitida, zvýšení gama-glutamyltransferázy a alkalické fosfatázy v krvi, aktnická keratóza, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, kožní léze, hyperhidróza, pankulitida, svalové spazmy. **Daří nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 28 nebo 120 tvrdých tobolek. **Poznámka:** Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/13/865/001-4. **Datum registrace:** 26.8.2013. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.8.2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen v monoterapii z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

ZKRÁCENÁ INFORMACE MEKINIST 0,5 mg potahované tablety MEKINIST 1 mg potahované tablety MEKINIST 2 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, bod 4.8.

Složení: Léčivá látka: Mekinist 0,5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum 0,5 mg. Mekinist 1 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum 1,0 mg. Mekinist 2 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum 2,0 mg. **Indikace:** Monoterapie nebo v kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF. **Dávkování:** Léčba musí být vedena pouze lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Pacient musí mít potvrzenou mutaci V600 genu BRAF pomocí validovaného testu. Doporučená zahajovací dávka trametinibu je 2 mg jednou denně. Doporučená zahajovací dávka dabrafenibu užívávaného v kombinaci s trametinibem je 150 mg dvakrát denně. V případě toxicity spojené s užíváním trametinibu v kombinaci s dabrafenibem se musí dávka obou látek snížit, přerušit nebo ukončit. Vyskytne-li se u pacienta spinocelulární karcinom (cuSCC) nebo nový primární melanom, úprava dávky se nedoporučuje. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu ze dvou látek, jsou blíže popsány v textu SPC – jedná se o horečku, uveitidu, malignity s RAS pozitivní mutací vyskytující se v jiné lokalitě než kožní a prodloužení QT intervalu (primárně spojené s dabrafenibem), snížení ejekční frakce levé komory (LVEF), okluze retinální žíly (RVO), ablace retinálního pigmentového epitelu (RPED) a intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonie (primárně spojené s trametinibem). U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Trametinib je třeba u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater používat s opatrností, a to jak při užívání v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem. Trametinib se užívá perorálně, tablety se nesmí žvýkat ani drtit a užívá se bez jídla. Jakmile se užívá trametinib a dabrafenib v kombinaci, trametinib se podává jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou dabrafenibu. Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba kombinací trametinib-dabrafenib by měla být zvážena u pacientů po předchozí léčbě BRAF inhibitory. Existují informace o výskytu nových malignit, je-li trametinib podáván v kombinaci s dabrafenibem. Byly hlášeny případy nově diagnostikovaného primárního melanomu a cuSCC (včetně keratoakantomu) u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem. U pacientů s mutacemi v RAS může dabrafenib na základě mechanismu účinku zvyšovat riziko vzniku malignit mimo kožní lokalizaci. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytily hemoragické příhody, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. Trametinib má být u pacientů s poruchou funkce levé komory užíván s opatrností. V souvislosti s trametinibem užíváním v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku a dále horečka, u které jeví výskyt a závažnost jsou zvýšeny v případě kombinací terapie. V klinické studii fáze III se u 2,4 % (5/211) pacientů léčených trametinibem v monoterapii rozvinulo intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonie. Léčbu trametinibem je třeba přerušit u pacientů se suspektním intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonií, včetně pacientů s novými nebo progresivními plicními symptomy a nálezy zahrnujícími kašel, dušnost, hypoxii, pleurální výpotek nebo infiltráty. Léčbu trametinibem je třeba trvale ukončit u pacientů s diagnostikovaným intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonií dosud nevyřešené s léčbou. Trametinib se nedoporučuje podávat pacientům s okluzí retinální žíly v anamnéze. Pokud se u pacientů objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy, jako jsou dušnost, bolest na hrudi nebo otok rukou či nohou, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončte. **Interakce:** Trametinib může způsobit přechodnou inhibici BCRP substrátů (např. pitavastatinu) ve střevě, která může být minimalizována oddělením podáním (s minimálně 2hodinovým odstupem) těchto léků a trametinibu. Při užívání v kombinaci s dabrafenibem, je třeba postupovat s opatrností u silných inhibitorů (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromycin, ritonavir, sachinavir, telitromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir). Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 a CYP3A4 [např. rifampicin, fenofenon, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)]. Pacienti by měli užívat trametinib v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle. **Těhotenství a kojení:** Přípravek se nedoporučuje podávat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. V průběhu podávání přípravku se nedoporučuje kojení. Přípravek může snížit účinnost hormonální antikoncepce. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, suchost v ústech, vyrážka, akneiformní dermatitida, suchá kůže, pruritus, alopecie, únava, periferní edém, pyrexie, zvýšení AST. Časté: Anémie, hypersenzitivita, dehydratace, rozmazané vidění, periorbitální edém, poruchy vidění, dysfunkce levé komory, snížení ejekční frakce, lymfédem, pneumonie, stomatitida, erytém, syndrom palmo-plantární erythrodysestzie, kožní fisury, popraskaná kůže, edém obličej, zánět sliznic, astenie, folikulitida, paronichium, celulitida, pustulární vyrážka, zvýšení ALT, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi. **Novic pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem:** Velmi časté: Infekce močových cest, nazofaryngitida, neutropenie, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrate, artralgie, myalgie, bolest končetin, zimnice, onemocnění podobné chřipce. Časté: Spinocelulární karcinom, papilom, seborrhoická keratóza, akrochordon (kožní přívěsky), trombocytopenie, leukopenie, hyponatremie, hypofosfatémie, hyperglykémie, hypotenze, zvýšení gama-glutamyltransferázy v krvi, aktnická keratóza, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, kožní léze, hyperhidróza, pankulitida, svalové spazmy. **Daří nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C až 8°C). **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Lahvička o obsahu 7 nebo 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Mekinist 0,5 mg – EU/1/14/931/01, EU/1/14/931/02, Mekinist 1 mg – EU/1/14/931/03, EU/1/14/931/04, Mekinist 2 mg – EU/1/14/931/05, EU/1/14/931/06. **Datum registrace:** 30.06.2014. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.8.2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena.**

Zpráva z European Cancer Congress 2015

Studie RADIANT-4 – trojnásobné prodloužení doby do progresu u plicních a gastrointestinálních neuroendokrinních nádorů

Kulhavý J.

Redakce AM Review, Praha

Neuroendokrinní tumory (NET) tvoří heterogenní skupinu relativně vzácných nádorů, které mají původ v neuroendokrinních buňkách nacházejících se v různých místech organismu. Buňky tumoru se vyznačují schopností endokrinní diferenciace spojenou s produkcí biologicky aktivních látek hormonální povahy.

NET mají histogeneticky blízký vztah k rozptýleným endokrinním buňkám difuzního neuroendokrinního systému a k buňkám Langerhansových ostrůvků pankreatu, nebo podle dnešních představ spíše k prekursorům těchto buněk.

Klinický obraz NET závisí na lokalizaci primárního tumoru – nejčastější jsou gastrointestinální (asi 61 % všech NET) a plicní (asi 30 % všech NET) –, dále na rozsahu onemocnění a funkčním stavu. Pro tzv. funkční NET je charakteristická přítomnost klinických příznaků (např. karcinoidový syndrom, glukagonomový syndrom, pankreatická cholera, Zollinger-Ellisonův syndrom), jež jsou podmíněny produkcí peptidů a aminů nádorovými buňkami do krevního oběhu. Většina NET jsou tzv. nefunkční nádory, které jsou diagnostikovány zpravidla až na základě příznaků způsobených masou primárního tumoru či metastáz (neprůchodnost střev, krvácení, bolest). To je příčinou toho, proč je velká část NET (až 44 % gastrointestinálních a 28 % plicních) identifikována až v pokročilém stadiu s diseminací onemocnění.

„Dosavadní možnosti léčby pokročilých progredujících nefunkčních NET gastrointestinálního traktu nebo plic byly velmi omezené a jejich výsledky neuspokojivé,“ konstatoval ve Vídni prof. James Yao z University of Texas, USA, hlavní řeši-

tel studie RADIANT-4 (RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors), která má ambice osud nemocných s NET dlouhodobě změnit. Zkoumanou látkou byl everolimus (Afinitor®, Novartis), známý také pod experimentálním označením RAD001. Jedná se o derivát sirolimu, který působí jako inhibitor mTOR, molekuly, jež hraje důležitou roli v signálních drahách pro dělení buněk a jejich proliferaci (např. PI3K/Akt nebo MAPK).

Everolimus je v současnosti v EU registrován pro léčbu lokálně pokročilého, metastazujícího nebo inoperabilního NET pankreatu a pokročilého renálního karcinomu progredujícího navzdory cílené léčbě inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). V kombinaci s exemestanem je registrován i v indikaci léčby pokročilého HER2-pozitivního karcinomu prsu po selhání hormonální terapie.

Prospektivní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická studie RADIANT-4 zahrnuje 302 nemocných s pokročilým, progredujícím, dobře diferencovaným nefunkčním gastrointestinálním nebo plicním NET.

Účastníci studie byli randomizováni v poměru 2 : 1 k podávání buď everolimu 10 mg, nebo placeba. V obou ramenech byla souběžně v kombinaci poskytována nejlepší podpůrná péče podle úvahy

Tato aktualita byla podpořena společností Novartis.



Jan Kulhavý

AM Review

Ambit Media, a. s.

Klicperova 604/8

150 00 Praha 5

e-mail: jan.kulhavy@ambitmedia.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 10. 2015

ošetřujícího lékaře (zahrnující např. analgetika či antidiaroeika), vyloučena naopak byla jakákoli konkomitantní protinádorová léčba včetně SSA, interferonů, ablativních výkonů, radioterapie či chemoterapie. Přestup do otevřeného ramene s everolimem po progresi onemocnění byl povolen až po předem plánované prvotní analýze.

Obě ramena studie ohledně předchozí léčby byla pečlivě vyvážena. Ve skupině s everolimem bylo 53 % již v minulosti léčeno SSA, 26 % chemoterapií a 22 % radioterapií. V rameni s placebem se jednalo ve stejném pořadí o 56, resp. 24, resp. 20 %.

Everolimus prokázal účinnost a nebyla identifikována nová bezpečnostní rizika

Primárním cílem studie RADIANT-4 bylo přežití bez progresu onemocnění (progression-free survival – PFS) hodnocené centrálním radiologickým posouzením a potvrzené lokálním hodnocením. Mezi

klíčové sekundární cíle byly zařazeny doba celkového přežití (overall survival – OS), míra dosažených objektivních léčebných odpovědí, míra kontroly onemocnění a také bezpečnost léčby everolimem. „Studie RADIANT-4 dosáhla svého primárního cíle,“ mohl účastníkům kongresu ECC oznámit již jednou citovaný prof. Yao. Everolimus v porovnání s placebem statisticky významně prodloužil dobu PFS – medián podle centrálního radiologického hodnocení činil 11 vs. 3,9 měsíce; $p < 0,00001$. To představuje 52% snížení míry relativního rizika progresse onemocnění v rameni s everolimem (HR 0,48). Hodnocení doby PFS onemocnění samotnými lékaři bylo s centrálním hodnocením kon-

zistentní (14 vs. 5,5 měsíce, HR 0,39; $p < 0,00001$). Účinnost léčby everolimem přitom nezávisela na tom, zda pacienti byli v minulosti předlčeni SSA, nebo ne.

Pokud jde o sekundární cíle, data týkající se toho, jak everolimus ovlivnil dobu OS, nejsou dosud zralá. Nicméně první interim analýza naznačila trend, který aktivní léčbu favorizuje oproti placebu (HR 0,64; $p = 0,037$).

U 64 % pacientů užívajících everolimus bylo zaznamenáno alespoň mírné zmenšení nádoru ve srovnání s 26 % z ramene s placebem.

Nejčastějším důvodem pro předčasné vystoupení ze studie byla progresse onemocnění (37 % v rameni s everolimem a 72 % v rameni s placebem). Pokud jde

o bezpečnost, ve studii RADIANT-4 se neobjevily žádné nové nežádoucí účinky, které by nebyly v souvislosti s podáváním everolimu popsány již dříve. Navíc byly obvykle jen mírné a konvenčně zvládnutelné. Mezi nežádoucími účinky stupně 3 a 4 převládala stomatitida (9 % v rameni s everolimem vs. 0 % s placebem), průjem (7 vs. 2 %) a infekce (7 vs. 0 %).

„Everolimus je první cílenou léčbou prokazující robustní protinádorovou účinnost s přijatelnou snášenlivostí napříč širokým spektrem neuroendokrinních nádorů zahrnujících nádory pankreatu, gastrointestinálního traktu a plic,“ uzavřel svou prezentaci prof. Yao.

Převzato z AM Review 22/2015.









Záštitu nad kolokviem převzaly:
Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy ČR
Ministerstvo zdravotnictví ČR | Česká onkologická společnost ČLS JEP



„7. pražské mezioborové onkologické kolokvium“

27. – 29. leden 2016
Clarion Congress Hotel Prague ****
Freyova 33, Praha 9, Česká republika

Předběžný program kolokvia PragueONCO 2016:

Středa 27. 1. 2016

slavnostní zahájení, karcinom pankreatu, Post ASCO GI

Čtvrtek 28. 1. 2016

onkogynekologie, karcinom prsu, kolorektální karcinom, karcinom plic

Pátek 29. 1. 2016

melanom, imunoterapie, karcinom prostaty, slavnostní ukončení

V rámci kolokvia bude opět probíhat posterová sekce. Autoři posterů se mohou zabývat problematikou i mimo stanovená témata. | Vzdělávací akce bude zařazena do systému celoživotního vzdělávání lékařských a nelékařských pracovníků a účast na ní ohodnocena kredity.

Registrovat se můžete na adrese www.PragueONCO.cz.



Diamantový partner:



Generální partner:

we make media

Organizátor:
We Make Media, s. r. o. / tel.: +420 778 476 475
e-mail: info@wemakemedia.cz / www.PragueONCO.cz

Helena je jednou ze 7 miliard lidí. Nám na ní ale záleží.

„Ve společnosti Mylan věříme,
že naše léčiva by měla mít
vždy vysokou kvalitu.“

Heather Bresch

Heather Bresch,
výkonná ředitelka společnosti Mylan

**Kvalitnější zdravotní
péče pro lepší svět
7M:1**

Vize společnosti Mylan zní „Kvalitnější zdravotní péče pro lepší svět“. Naším cílem je „7 miliard: 1“ – zajištění přístupu ke kvalitní zdravotní péči pro všech 7 miliard lidí na světě.

Veškerá značková či generická léčiva, která společnost Mylan v České republice distribuuje, jsou přezkoumávána a schvalována státními úřady (SÚKL). Veškerá naše generická léčiva byla testována a vědeckými metodami bylo zjištěno, že jsou bioekvivalentní se značkovými léky.

Další informace naleznete na Mylanprolepsisvet.cz



Mylan

Seeing
is believing

Zpráva z European Cancer Congress 2015

Celkové přežití u nemalobuněčného karcinomu plic – přenos poznatků ze studií do praxe

Srbová E.

Redakce AM Review, Praha

„V léčbě karcinomu plic je dnes kladen zřetel na stanovené cíle, např. EGFR, a přítomnost, resp. nepřítomnost nebo neznámost mutace a také na molekulární profilování. Tkáň nádoru je podrobována nejen tradičně patologickému vyšetření, které určuje jeho morfologii, a testování biomarkerů, ale i sekvenování nové generace, sekvenování multiplexu různých fragmentů DNA, jímž je zjišťován genotyp nádoru – to vše je zohledňováno při volbě léčby. Používání léčiv cíleně působících na tomto základě u pacientů s karcinomem plic zlepšilo celkové přežití.“

Výše uvedené konstatování dr. Sanjaye Popata z Royal Marsden Hospital v Londýně, Velká Británie, zaznělo během zahájení satelitního sympozia podpořeného společností Boehringer Ingelheim, které bylo na programu ECC 2015 27. září a jemuž dr. Popat předsedal.

Ukazatel celkového přežití (overall survival – OS) u nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) má podle dr. Popata své výhody, jsou s ním ale spojeny i výzvy. „Je klinicky relevantní, tvoří zlatý standard mezi cílovými ukazateli, je snadno a přesně hodnotitelný a na rozdíl od ukazatele přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) je kontinuální. Tyto výhody převažují nad výzvami, které se s ním pojí a které vyplývají z potřeby delšího sledování oproti ostatním endpointům, požadavku široké populace pacientů, vlivu subsekvencí terapie a role „překřížení“ následné léčby v designu studie.“ Dodal, že dnes je již také zřejmé, že přežití u neskvamózního NSCLC ovlivňuje exprese PD-L1.

Reálný pacient, reálná léčba aneb Jak na NSCLC s mutací EGFR

Sympozium se zaměřilo na léčbu pokročilého NSCLC s mutací EGFR (EGFR mutation-positive advanced NSCLC). Jisté mě-

řítko, které z validovaných biomarkerů jsou dnes pro selekci pacientů s NSCLC rutinně používány v praxi, dr. Popatovi na jeho přímou otázku poskytli lékaři přítomní v sále díky hlasovacím zařízením – velká většina (79,3 %) uvedla, že se řídí zároveň výsledky testů mutace EGFR i testů ALK, 8,8 % upřednostňuje multiplex sekvenování nebo sekvenování nové generace a 7,8 % vychází ze samotného testování mutace EGFR.

Na dr. Popata navázal svou přednáškou prof. Martin Schuler z Westdeutschen Tumorzentrums při Universitätsklinikum Essen, SRN. Také on provedl v auditoriu průzkum – tentokrát sondující, jakou léčbu přítomní lékaři obvykle podávají v 1. linii jako standardní péči u pacientů s NSCLC s delecí na exonu 19 (del19) a u nemocných s NSCLC s mutací na exonu 21 (L858R): při del19 nejvíce (65 %) respondentů léčí afatinibem, 15,3 % gefitinibem, 13,3 % erlotinibem a 4,4 % chemoterapií, zatímco při L858R podává jako standardní léčbu v 1. linii 36,5 % hlasujících afatinib, 28,2 % erlotinib, 24,9 % gefitinib, 8,3 % chemoterapii. Prof. Schuler následně upozornil, že podle Evropské lékové agentury (EMA) je v 1. linii léčby NSCLC s přítomnou mutací EGFR indikován některý z tyrozinkinázových inhibitorů EGFR (EGFR TKIs), kon-

Tato aktualita byla podpořena společností Boehringer Ingelheim.



Eva Srbová

AM Review

Ambit Media, a. s.

Klicperova 604/8

150 00 Praha 5

e-mail: eva.srbova@ambitmedia.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 10. 2015

krétně afatinib (Boehringer Ingelheim), erlotinib nebo gefitinib, jako udržovací terapie také EGFR TKI a u pacientů po ukončení 1. linie léčby, v níž byl podáván EGFR TKI, má být nasazen dublet s platinou.

První generace EGFR TKIs přinesla u NSCLC s přítomnou mutací EGFR klinické benefity, nicméně dlouho nebyla formálně demonstrována žádná výhoda z hlediska OS. Signifikanční zlepšení OS u tohoto onemocnění v porovnání s chemoterapií prokázal afatinib – selektivní perorální blokátor rodiny proteinů ErbB, který nevratně blokuje signalizaci EGFR/ErbB1, HER2/ErbB2 a HER4/ErbB4 a jeví širokospektrou preklinickou aktivitu proti mutacím EGFR. Excesivní signalizace proteinů rodiny ErbB je asociována s rozvojem řady nádorů. Afatinib prokázal superioritu ve dvou randomizovaných studiích fáze III, LUX-Lung 3 a 6, v nichž byl podáván v 1. linii léčby pacientů s různými mutacemi EGFR (jak běžné del19, L858R, tak i vzácné mutace), přičemž jeho komparátorem byl chemoterapeutický dublet cispla-

tina/pemetrexed. V obou zmíněných studiích afatinib bez ohledu na typ mutace EGFR dosáhl zlepšení v ukazateli PFS a u pacientů s del19 signifikantně zlepšil OS – v LUX-Lung 3 činil medián 33,3 vs. 21,1 měsíce (HR 0,54; $p = 0,0015$), v LUX-Lung 6 pak 31,4 vs. 18,4 měsíce (HR 0,64; $p = 0,023$).

Při snaze o maximální benefit v 1. linii léčby pacientů s NSCLC s mutací EGFR podle názoru prof. Schulera mohou být důležité určité praktické úvahy, které by měly být na paměti. „Co byste dělali u nově diagnostikovaného pokročilého nebo metastatického NSCLC, adenokarcinomu, nevhodného pro chirurgickou resekci?“ zeptal se a dal na výběr ze dvou možností: okamžité zahájení chemoterapie, nebo vyšetření biomarkerů a nasazení léčby na základě analýzy jeho výsledků. Velká většina (82,8 %) hlasujících části auditoria zvolila druhou alternativu – a tu doporučil i prof. Schuler.

V závěru svého vystoupení upozornil i na práci Yanga et al publikovanou letos v Journal of Clinical Oncology, podle níž je u pacientů s vyššími plazmatickými koncentracemi afatinibu pravděpodobnější, že bude třeba redukovat dávku.

Blokáda rodiny ErbB u dlaždícobuněčného karcinomu plic – poslední klinické poznatky

Jak upozornil dr. Riyaz Shah z Kent Oncology Centre v Maidstone, Velká Británie, porucha regulace signální dráhy ErbB je často pozorována i u dlaždícobuněčného karcinomu plic (squamous cell carcinoma – SCC), který je vedle adenokarcinomu či velkobuněčného karcinomu dalším typem NSCLC. Ve 2. linii léčby pacientů se SCC plic je indikován erlotinib, reverzibilní EGFR TKI, jenž v této fázi terapie projevuje lepší snášenlivost než docetaxel, a to při podobném přežití nemocných s neselektovaným NSCLC a s NSCLC, u nějž nebyla detekována mutace EGFR (EGFR wild-type NSCLC). Další benefit, a to nad erlotinibem, by mohl přinést afatinib – díky své schopnosti nevratně inhibovat signalizaci ErbB1 (EGFR), HER2 a HER4. Dr. Shah položil posluchačům v sále několik po sobě jdoucích otázek, na něž přítomní reagovali opět elektronickým hlasováním spočívajícím v jednoduché

volbě jedné z několika možných odpovědí. Průzkum přinesl zajímavé výsledky, jaké terapeutické postupy používají přítomní lékaři u pacientů se SCC: jako standardní péči v 2. linii léčby většina (67,1 %) respondentů uvedla chemoterapii (mj. docetaxel), jako druhý se s velkým odstupem umístil nivolumab a jako třetí erlotinib (11 %); pokud u pacientů se SCC lékaři předepisují erlotinib, 35,1 % hlasujících tak činí nejdříve v 3. linii léčby, 26,1 % se pro něj rozhoduje při PS > 2, 15,7 % jej používá u starších pacientů, zatímco 11,2 % naopak u mladších, aktivnějších osob; docetaxel u pacientů se SCC volí 43,2 % respondentů při PS ≤ 2, 25,2 % u mladších osob, 14,4 % u všech, 13,7 % při PS > 2 a 3,6 % u starších nemocných; TKIs u pacientů se SCC třetina (37,9 %) hlasujících nepředepisuje, další třetina (35,2 %) je volí u pacientů se SCC ve 2. nebo 3. linii, pokud nejsou vhodné pro chemoterapii, 16,6 % k nim sahá ve 2. i 3. linii léčby a 6,2 % nasazuje TKIs, pokud je pacient po 1. linii léčby stabilní.

Jak již bylo naznačeno výše, afatinib má znamenat další přínos v 2. linii léčby pacientů se SCC plic oproti erlotinibu. Jejich přímé porovnání v této indikaci měla za úkol randomizovaná studie fáze III LUX-Lung 8 ($n = 795$), jejíž výsledky zazněly již na letošním kongresu ASCO, který probíhal od 29. května do 2. června v Chicagu, USA. Jedná se o největší studii fáze III designovanou pro 2. linii léčby pacientů se SCC plic.

Nemocní se SCC ve stadiu IIIB/IV, u nichž došlo k progresi po 1. linii léčby, kterou představoval dublet s platinou – po randomizaci v poměru 1 : 1 užívali v jednom rameni afatinib v dávce 40 mg denně ($n = 398$) a ve druhém rameni erlotinib v dávce 150 mg denně ($n = 397$). Medián věku byl v obou ramenech takřka totožný (65, resp. 64 let). Léčba v obou ramenech trvala do progresu onemocnění nebo do výskytu neakceptovatelných nežádoucích účinků. V tomto „head-to-head“ porovnání afatinib signifikantně (o 19 %) redukoval riziko úmrtí a progresu nemoci oproti erlotinibu – v rameni léčeném afatinibem o 8 % více pacientů přežilo 12. a 18. měsíc.

Výhodu si afatinib udržel napříč většinou endpointů a podskupin. Dokázal

předčít erlotinib jak v ukazateli PFS (medián 2,6 vs. 1,9 měsíce, HR 0,81; $p = 0,103$), tak z hlediska OS (medián 7,9 vs. 6,8 měsíce, HR 0,81; $p = 0,077$). Afatinib se ukázal v lepším světle i v tak důležitých hlediscích, jako jsou podíl pacientů, kteří odpověděli na léčbu (míra kontroly onemocnění 50,5 vs. 39,5 %; $p = 0,002$), přičemž nejlépe odpovídali jedinci se stabilním onemocněním, a délka trvání odpovědi (7,3 vs. 3,7 měsíce).

Při užívání afatinibu pacienti častěji udávali zlepšení některých symptomů, např. zmírnění kašle (zlepšení u 43,4 vs. 35,2 % nemocných; $p = 0,03$), dyspneu (zlepšení u 51,3 vs. 44,1 %; $p = 0,06$) a zlepšení kvality života (u 35,7 vs. 28,3 %; $p = 0,04$). Z obecného pohledu byly vedlejší účinky v obou ramenech vyrovnané a reflektovaly předchozí zkušenost s EGFR TKIs. Diareja stupně 3/4 a stomatitida stupně 3 se objevovaly více při užívání afatinibu, vyrážka stupně 3 spíše při podávání erlotinibu.

„Afatinib by měl být tyrozinkinázovým inhibitorem volby u pacientů s pokročilým SCC progredujícím po 1. linii léčby, v níž jim byla podávána chemoterapie,“ konstatoval dr. Shah.

Zaměřeno na nedlaždícobuněčný karcinom

V závěru sympozia zazněly dvě kazuistiky, které prezentoval dr. Popat. Auditorium bylo vždy po obeznámení s klinickým případem vyzváno k hlasování o nejlepší léčbě, přičemž respondenti opět volili z nabídnutých možností. Přednášející následně odtajnil eventualitu, která byla dle jeho názoru nejvhodnější, a svůj názor odůvodnil.

Kazuistika 1

U 64letého muže, bývalého kuřáka (20 krabičkoroků, přestal kouřit v roce 2008), který neměl žádná jiná onemocnění, byl diagnostikován adenokarcinom plic T3 N3 M1a. Byl EGFR negativní, ALK negativní, jeho PD-L1 status byl neznámý. V 1. linii léčby podstoupil šest cyklů chemoterapie (cisplatina/pemetrexed), na tuto léčbu částečně odpověděl a vyskytly se u něj nežádoucí účinky v podobě vyčerpání a anémie. K progresi, tj. vzniku nových lézí v plicích, došlo 11 měsíců po zahájení léčby

1. linie. Pacient má ECOG PS 1 a stále nemá jiné onemocnění.

Na otázku „Co byste nyní udělali ve vaší nemocnici?“ bylo možné vybrat jednu za dvou odpovědí – „provedení nové biopsie a testu úrovně exprese PD-L1“ zvolilo 31,4 % respondentů, zbylých 68,6 % bylo pro druhou variantu, tedy „pokračování ve zvolené léčbě bez určení úrovně exprese PD-L1“. Ukázalo se, že lépe by zvolila menší část hlasujících – u pacienta byla provedena nová biopsie a byla zjištěna exprese PD-L1 o hodnotě 11 %, ve 2. linii léčby byl proto nasazen nivolumab. V odůvodnění dr. Popat demonstroval výsledky otevřené, randomizované studie fáze III CheckMate-057 (n = 582), v níž samotný nivolumab dokázal prodloužit OS i PFS oproti chemoterapii (docetaxel), přičemž jeho superioritu potvrdily úrovně exprese PD-L1.

Na následnou otázku „Co byste nasadili po nivolumabu?“ 51,4 % respondentů v auditoriu vybralo kombinaci nintedanib (Boehringer Ingelheim) + docetaxel, 25 % by volilo samostatný docetaxel, 9,7 % bylo pro monoterapii erlotinibem a 9 % pro nejlepší podpůrnou léčbu. Před upřesněním své volby a odůvodněním dr. Popat nejprve shrnul, že nintedanib je perorální angiokinázový inhibitor, který blokuje simultánně hned tři receptory růstového faktoru – VEGFR, PDGFR α i β a FGFR –, které jsou zásadním způsobem zapojeny do angiogeneze nádoru, a jejichž blokáda tudíž může vést k inhibici růstu a ší-

ření nádoru. Při jeho užívání nedochází k lékové interakci na úrovni cytochromu P450 a v kombinaci s obvykle používanými chemoterapeutiky má zvladatelný bezpečnostní profil. Následně přiblížil výsledky randomizované, dvojité zaslepené studie fáze III LUME-Lung 1 (n = 1 314), která byla poprvé prezentována na kongresu ASCO 2013. Projevil se v ní signifikantní benefit z hlediska přežití u nemocných s adenokarcinomem a špatnou prognózou, pokud byla podávána kombinace nintedanibu s docetaxelem: pacienti s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC, u nichž byla ukončena 1. linie léčby, užívali buď kombinaci nintedanib 200 mg dvakrát denně + docetaxel 75 mg/m² v intervalu 21 dní (n = 655), nebo docetaxel + placebo (n = 659). Přidání nintedanibu k docetaxelu prodloužilo OS oproti samotné chemoterapii o 2,3 měsíce (12,6 vs. 10,3 měsíce).

Splněn byl také primární endpoint – kombinace statisticky významně prodloužila PFS (3,4 vs. 2,7 měsíce), a to bez ohledu na histologii nádoru. Kombinace zlepšila i medián OS (9,8 vs. 6,3 měsíce).

Další potvrzení účinnosti kombinace docetaxelu s nintedanibem předložila síťová metaanalýza kombinující přímé a nepřímé důkazy a porovnávající odhadovanou míru rizika pro OS – kombinace dosáhla lepšího výsledku než monoterapie docetaxelem (HR 0,83), monoterapie erlotinibem (HR 0,64) i než monoterapie pemetrexedem (HR 0,82).

Kazuistika 2

U 61leté ženy, která nikdy nekouřila a nemá významné jiné onemocnění, byl zjištěn adenokarcinom plic ve stadiu IVB. Pacientka byla EGFR negativní, ALK negativní, její PD-L1 status byl neznámý a měla ECOG PS 1. V 1. linii léčby dostala čtyři cykly chemoterapie cisplatina/pemetrexed + kyselina zoledronová. Nepodstoupila udržovací terapii a její nejlepší odpověď na léčbu bylo stabilizování nemoci. První sken provedený po ukončení 1. linie ukázal progresi, a to nové plicní léze s neproveditelnou biopsií. I nadále měla ECOG PS 1 a neměla jiné onemocnění.

V odpovědi na otázku „Jakou léčbu byste zvolili?“ 68 % hlasovalo pro kombinaci docetaxel + nintedanib. Přednášející vhodnost nasazení kombinace vysvětlil: při volbě léčby u nemocného s adenokarcinomem, NSCLC po chemoterapii podané v 1. linii, je potřeba mít k dispozici další terapeutické možnosti pro ty jedince, kteří na léčbu neodpovídají nebo pro něž je nevhodná – a tou je anti-PD-1/PD-L1. A na základě příznivých dat o OS, která vyplývají z porovnání se samotným docetaxelem, je u pacientů s adenokarcinomem a dobrým výkonostním stavem, kteří neodpovídají na chemoterapii použitou v 1. linii nebo brzy progredují, anebo kteří jsou PD-L1 negativní, validní léčebnou možností kombinace nintedanib + docetaxel.

Převzato z AM Review 22/2015.

Analýza celkového přežití

První cílená léčba 1. linie s prokázaným přínosem celkového přežití ve srovnání s chemoterapií u největší* skupiny pacientů s EGFR M+ NSCLC (del19 / L858R)



Analýza celkového přežití
Lancet Oncology 2015

* Přibližně 90 % pacientů s EGFR M+ má běžné mutace (del19 nebo L858R)

EGFR M+ = pozitivní mutace receptoru pro epidermální růstový faktor
NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic

Yang JC, Sequist LV, Schuler MH, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT). J Clin Oncol 2014;32(Suppl):abstract 8046.



Zkrácená informace o přípravku Giotrif:

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20/30/40/50 mg (ve formě afatinibi dimaleas). **Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez potravy. Potrava nesmí být konzumována nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progresy onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg. **Kontraindikace:** Hypersensitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby přípravkem Giotrif by hlášen průjem, včetně závažného průjmu. Při průjmu jsou důležitá proaktivní opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci s podáváním antidiaroiik, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antidiaroiika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiaroiika musí mít pacienti pohotovost k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud průjemové stolice neustanou po dobu 12 hodin. U pacientů léčených Giotrifem byla hlášena kožní vyrážka/akné. Léčba přípravkem musí být přerušena nebo vysazena, pokud se u pacienta vyvíjí závažné bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní postižení. U pacientů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, je vhodný ochranný oděv a použití krémů s ochranným faktorem proti slunečnímu záření. Vyšší expozice vůči Giotrifu byla pozorována u žen, u pacientů s nižší tělesnou hmotností a u pacientů s existující poruchou funkce ledvin. U pacientů užívajících Giotrif k léčbě NSCLC s objevily zprávy o intersticiální plicní nemoci (ILD), poruše funkce jater, keratitidě. K vyloučení ILD je třeba pečlivě hodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních příznaků (dušnost, kašel horečka). U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou ejekční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. Současná léčba silnými indukory P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu. **Interakce:** In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itraconazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, nelfinaviru, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku Giotrif. Silné indukory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo těžalky tečkované a dalších) mohou snížit expozici vůči Giotrifu. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí reakce jsou obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly průjem a nežádoucí příhody se vztahem ke kůži (vyrážka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronychie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patřily cystitida, dehydratace, hypokalemie, dysgeuzie, konjunktivitida, suché oči, rinorea, dyspepsie, cheilitida, zvýšení alanin- a aspartátaminotransferázy, porucha renální funkce/renální selhání, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, svalové spasmy, pyrexie a pokles tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky typu intersticiálního plicního onemocnění (ILD) byla hlášena u 0,7% pacientů léčených afatinibem. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí a světlem. **Datum poslední revize textu:** 09/2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Giotrif 20 mg EU/1/13/879/003; Giotrif 30 mg EU/1/13/879/006; Giotrif 40 mg EU/1/13/879/009; Giotrif 50 mg EU/1/13/879/012. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Před podáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.**

Materiál je určen pro odbornou veřejnost.

LET'S WORK
ONCOLOGY FROM BOEHRINGER INGELHEIM

Boehringer
Ingelheim

Boehringer Ingelheim, spol. s r.o., Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1, www.boehringer-ingelheim.cz



GIOTRIF®
(afatinib) tablety
ROSTOUCÍ OČEKÁVÁNÍ

Aktuality z odborného tisku

Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial: First-line Therapy with FOLFIRI plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients with KRAS Wild-type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer

Modest MD, Stintzing S, Weikerstahl LF et al.

J Clin Oncol 2015; 33(32): 3718–3726. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2887. PubMed PMID: 26261259.



Komentář

V listopadovém čísle JCO byla publikována studie zabývající se efektem podání sekvenční léčby se zaměřením na 2. linii ve studii FIRE-3 (FOLFIRI plus cetuximab (A) nebo bevacizumab (B)) u pacientů s metastatickým karcinomem kolorekta *KRAS* wild-type. Celkem bylo zařazeno 414 (69,9 %) pacientů, kteří byli léčeni 2. linií a 256 (43,2 %) 3. linií léčby. 47,1 % pacientů zařazených do ramene A bylo léčeno bevacizumabem a 52,2 % pacientů v rameni B bylo léčeno cetuximabem či panitumumabem. Oxaliplatin byla použita u 55,9 % (A) a 53,2 % (B) pacientů. Druhá linie léčby byla podávána v mediánu trvání 5,0 vs. 3,2 měsíce ($p < 0,001$) v rameni A vs. B. Progression-free interval (6,5 vs. 4,7 měsíce; HR 0,68; 95% CI 0,54–0,85; $p < 0,001$) a OS (16,3 vs. 13,2 měsíce; HR 0,70; 95% CI 0,55–0,88; $p = 0,0021$) byl delší v rameni A ve srovnání s ramenem B. Tato data naznačují, že sekvence léků je možná důležitější než jednotlivé léky samotné. Zdá se, že u pacientů s *RAS* wild-type tumory umožní podání antiEGFR terapie v 1. linii vhodné podmínky pro efektivní léčbu antiangiogenními preparáty v další linii.

Epirubicin plus Cyclophosphamide Followed by Docetaxel versus Epirubicin plus Docetaxel Followed by Capecitabine as Adjuvant Therapy for Node-positive Early Breast Cancer: Results from the GEICAM/2003-10 Study

Martín M, Simón AR, Borrego MR et al.

J Clin Oncol 2015; 33(32): 3788–3795. doi: 10.1200/JCO.2015.61.9510. PubMed PMID: 26416999.



Komentář

GEICAM/2003-10 je adjuvantní studie zkoumající integraci kapecitabinu k režimu epirubicin/docetaxel u pacientek s časným karcinomem prsu s uzlinovým postižením. Do studie bylo zařazeno 1 384 pacientek randomizovaných do ramene s adjuvantní terapií epirubicin plus cyklofosfamid (EC; 90 a 600 mg/m², 4krát), následované docetaxelem (100 mg/m², 4krát; EC-T) nebo epirubicin + docetaxel (ET; 90 a 75 mg/m², 4krát), následované kapecitabinem (1 250 mg/m², 2krát denně 1.–14. den, 4krát; ET-X); oba režimy byly podávány po třech týdnech. Medián follow-up byl 6,6 let, 86 % pacientek, které byly léčeny EC-T a 82 % těch, které byly léčeny ET-X bylo bez známek onemocnění pět let (HR 1,30; 95% CI 1,03–1,64; $p = 0,03$). OS nebylo statisticky signifikantní (HR 1,13; 95% CI 0,82–1,55; $p = 0,46$). DFS, ale ne OS bylo signifikantně delší u žen léčených EC-T než u těch, které dostávaly EC-X.

Coffee Intake, Recurrence, and Mortality in Stage III Colon Cancer: Results from CALGB 89803 (Alliance)

Guercio BJ, Sato K, Niedzwiecki D et al.

J Clin Oncol 2015; 33(31): 3598–3607. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5062. PubMed PMID: 26282659.



Komentář

Na vztah pití kávy a přežití u pacientů s kolorektálním karcinomem se zaměřila studie publikovaná letos v listopadu v JCO. Sledováno bylo 953 pacientů stadia III kolorektálního karcinomu léčených v letech 1999–2001, u nichž byl, kromě jiného, prospektivně hodnocen příjem kávy, bezkofeinové kávy a nebylinného čaje. Pacienti, kteří konzumovali čtyři a více šálků kávy s kofeinem měli signifikantně sníženo riziko recidivy či mortality proti pacientům, kteří kávu nekonzumovali (HR 0,48; 95% CI 0,25–0,91; $p = 0,002$), vzrůstající příjem kofeinu korespondoval s redukcí rizika recidivy nebo mortality (HR 0,66; 95% CI 0,47–0,93; $p = 0,006$). U pití nebylinného čaje ani kávy bez kofeinu nebyl obdobný efekt ve vztahu ke kolorektálnímu karcinomu prokázán. Závěrem autoři shrnují, že vyšší příjem kávy může být spojen se signifikantně sníženým rizikem recidivy či úmrtí u pacientů ve stadiu III kolorektálního karcinomu.

Blood-brain Barrier Safely Breached

Lowry F.

Available from: <http://www.medscape.com/oncology> [citováno 19. listopadu 2015].



Komentář

Lékařům z Sunnybrook Health Sciences Centre v Torontu se jako prvním podařilo neinvazivně proniknout přes hematoencefalickou bariéru a dodat chemoterapeutikum přímo do maligního nádoru mozku. Jedná se o první případ, kdy byla hematoencefalická bariéra člo- věka neinvazivně bezpečně porušena. Byla zahájena studie fáze I a i když byla aplikace dosud úspěšně provedena pouze u jedné pacientky s glioblastomem, jedná se o průlomovou techniku, jejíž využití v medicíně může být významné. Doxorubicin byl spolu s malými vzducho- vými bublinami aplikován do krevního řečiště a následně byl na konkrétní oblast mozku a okolí směřován specifický ultrazvukový papr- sek, což umožnilo obejít těsné spoje buněk hematoencefalické bariéry. Výzkumníci se domnívají, že oscilace buněk, která vzniká působení směrovaného ultrazvuku v kombinaci se vzduchovými bublinami, kdy se buňky smršťují a roztahují, umožní zvýšení propustnosti hemato- encefalické bariéry pro různé látky, což bylo následně potvrzeno i vyšetřením na MRI. Lékaři doufají, že technika, která využívá směrovaný ultrazvuk, bude úspěšná v léčbě nejen mozkových nádorů, ale také dalších onemocnění, jako je Alzheimerova či Parkinsonova choroba.

Clinical Outcomes of Elderly Patients Receiving Neoadjuvant Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer

Jiang DM, Raissouni S, Mercer J et al.

Ann Oncol 2015; 26(10): 2102–2106. doi: 10.1093/annonc/mdv331. PubMed PMID: 26232491.



Komentář

Autoři další analýzy zkoumali, jakých výsledků dosahují pacienti starší 70 let léčení neoadjuvantní chemoradioterapií pro lokálně po- kročilý karcinom rekta. Klinické údaje pacientů z let 2005–2012 byly získány z pěti hlavních kanadských onkologických center. Data byla analyzována ve vztahu k věku (< 70 vs. ≥ 70 let). Hodnoceno bylo 1 172 pacientů z nichž 295 (25 %) bylo ve věku ≥ 70 let, tyto pacienti méně často absolvovali adjuvantní chemoterapii (60 vs. 79 %; $p < 0,0001$) i adjuvantní chemoterapii založenou na oxaliplatině (12 vs. 31 %; $p < 0,0001$). Věk ≥ 70 let byl spojen s podobným DFS (HR 0,93; 95% CI 0,68–1,26; $p = 0,63$) stejně jako OS (HR 1,28; 95% CI 0,88–1,86; $p = 0,20$), ve srovnání s mladší věkovou skupinou. Vyšší věk nebyl prediktorem pro DFS (HR 1,00; 95% CI 0,99–1,02; $p = 0,49$), nicméně kore- loval s horším OS (HR 1,02; 95% CI 1,00–1,03; $p = 0,04$). Dle závěru této analýzy starší pacienti (ve věku ≥ 70 let), kteří byli léčení neoadju- vantní chemoradioterapií následovanou chirurgickou léčbou měli obdobné výsledky ve srovnání s mladšími pacienty. Rozhodnutí o in- dikaci neoadjuvantní chemoradioterapie a chirurgické léčby by nemělo být založeno jen pouze na věku pacienta samotném.

Prostate Cancer Screening in Men Aged 50–69 Years (STHLM3): a Prospective Population-based Diagnostic Study

Grönberg H, Adolfsson J, Aly M et al.

Lancet Oncol 2015; pii: S1470-2045(15)00361-7. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00361-7. PubMed PMID: 26563502.



Komentář

Prostatický specifický antigen (PSA), užívaný pro screening karcinomu prostaty má vysokou falešně pozitivní hodnotu, která má za ná- sledek množství zbytečných biopsií prostaty a overdiagnostiku karcinomů prostaty s nízkým rizikem. Cílem autorů studie bylo vytvo- řit a ověřit model k identifikaci vysoce rizikového karcinomu prostaty (Gleason skóre alespoň 7) s lepšími vlastnostmi než má PSA scree- ning. Stockholm 3 (STHLM3) je prospektivní populační, spárovaná, screen-pozitivní, diagnostická studie mužů bez karcinomu prostaty ve věku 50–69 let, kteří byli náhodně pozváni dle data narození zaneseného ve švédském populačním registru vedeném švédskou daňovou správou. Muži s karcinomem prostaty v době zařazení byli ze studie vyloučeni. U všech nemocných byl hodnocen předdefinovaný model STHLM3 (kombinace plazmatických bílkovinných biomarkerů (PSA, free PSA, intact PSA, hK2, MSMB, MIC1), genetické polymorfizmy (232 SNPs), klinická data (věk, rodinná anamnéza, předchozí biopsie prostaty)) a koncentrace PSA. Primárním cílem bylo zvýšit specifitu ve srovnání s PSA, bez snížení citlivosti pro diagnostiku vysoce rizikového karcinomu prostaty. Model STHLM3 měl znatelně lepší výsledky než samotný PSA pro detekci karcinomu s Gleason skóre alespoň 7 ($p < 0,0001$), všechny proměnné použité v modelu STHLM3 byly vý- znamně spojeny s karcinomem prostaty s Gleason skóre alespoň 7 ($p < 0,05$). Při stejné úrovni citlivosti jako PSA pomohlo použití modelu STHLM3 snížit počet biopsií o 32 % (95% CI 24–39) a vyhnout se 44 % (35–54) benigních biopsií. Model STHLM3 by mohl snížit množství prováděných zbytečných biopsií aniž by byla ohrožena schopnost diagnostikovat karcinom prostaty s Gleason skóre alespoň 7. Mohl by být krokem k individualizovaným diagnostickým programům karcinomu prostaty na základě rizika.

Články vybrala a komentovala
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

Dopis redakci časopisu Klinická onkologie

Vážená redakce časopisu Klinická onkologie, vážený pane šéfredaktore, vážené dámy, vážení pánové!

Dovoluji si ve svém příspěvku reagovat na článek Plicní tumory, Klinická onkologie 2015; 28(5): 315 pana prof. MUDr. Pavla Šlampa, CSc.

S ohledem na skutečnost, že se v jeho článku nacházejí údaje, které jsou v rozporu s aktuální realitou centrové péče o nemocné s nádory plic, pleury a mezihrudí, a tyto údaje autor článku používá jako argument pro závažnou kritiku koncepce činnosti a(ž) odmítnutí pneumoonkologických center, chtěl bych nezaujatým čtenářům předložit fakta, která autor kritického článku z mně nepochopitelných důvodů buďto nevěděl, anebo je účelově vykládá v naprostém rozporu s aktuální realitou. Jedna ze zásad římského práva říkala: „Necht je slyšena i druhá strana“, a proto Vás žádám o zveřejnění údajů, které my, jakožto pneumoonkologové, pokládáme za zásadní.

Vysvětlení skutečnosti, že návrh Ministerstva zdravotnictví ČR (MZ) k ustanovení center vysoce specializované pneumoonkologické péče se radioterapie, která je základní metodou léčby karcinomu plic, jak píše autor článku prof. Šlampa, prakticky nedotýká a vyplývá z velmi nešťastného nedorozumění, ke kterému došlo v průběhu jednání a které výbor České pneumoonkologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) ČLS JEP komentuje. Uvedený dokument příkládám a prosím rovněž o jeho zveřejnění (příloha). Radioterapie v předloženém návrhu není podrobně rozváděna, neboť je běžně k dispozici v každém komplexním onkologickém centru (KOC) a je předpoklad, že centra vysoce specializované pneumoonkologické péče budou součástí KOC. V návrhu jsou naopak podrobně rozvedeny činnosti, které v každém KOC nejsou.

Nebylo a není záměrem pneumoonkologů opomíjet či upozadovat radioterapii v léčbě karcinomů plic. Jako důkaz pro toto tvrzení předkládám čtenářům aktuální údaje o fungování 10 pneumoonkologických center v ČR, která pracují konsenzuálně napříč zúčastněnými obory řadu let či desetiletí.

Pneumoonkologická centra fungují v 10 nemocnicích ČR, směrem od východu na západ v Ostravě, Olomouci, v Brně (FN Brno a MOÚ), Hradci Králové, v Praze v Motole, na Bulovce, v Thomayerově nemocnici a ve Všeobecné fakultní nemocnici a v Plzni.

Společným a neodmyslitelným atributem těchto pracovních týmů je, že existují bez výjimky na bázi (v rámci) KOC. Na všech těchto pracovištích se scházejí multidisciplinární týmy, ve kterých je vždy pneumoonkolog, hrudní chirurg, radiační onkolog, odborník pro zobrazovací vyšetření a dle potřeby patolog. Z jednání všech jednotlivých týmů existují zápisy a společná rozhodnutí o léčbě všech diskutovaných pacientů. Týmům je k jednání předkládána dokumentace všech nemocných, u kterých je zvažována léčba chirurgická, léčba adjuvantní, radioterapie, chemoradioterapie, a z nemocných se stadiem IV všichni nemocní, u kterých je zvažována centrová, tedy nákladná léčba.

Kromě zmiňovaných odborníků, kteří jsou pro činnost týmů *conditio sine qua non*, se zde scházejí i další členové týmu, jako intervenční broncholog, další pneumologové či radioterapeuti, event. kliničtí onkologové, a to v počtech, které se podle jednotlivých pracovišť liší. Rozhodování o léčbě je konsenzuální a pravidlem při něm je, pokud to lze, upřednostnění léčby chirurgické a radioterapie, ať už jako samotných modalit, či v kombinacích, před samotnou léčbou systémovou. O způsobu a zařazování (chemo)radioterapie rozhoduje radioterapeut, který také poskytuje termíny k léčbě zářením.

Léčbu systémovou podávají v některých centrech pracoviště, u kterých jsou atestováni pneumoonkologové, jinde se, dle aktuálních kapacit, tato péče dělí mezi pracoviště pneumoonkologická a pracoviště klinické onkologie. V případech, kdy na pracovištích radiační onkologie není dostatek lůžek a nemocní radiační léčbu urgentně potřebují, bývají hospitalizováni na pneumoonkologických pracovištích a převáženi na pracoviště radiační onkologie. Konkomitantní chemoradioterapie bývá většinou realizována

na pneumoonkologických pracovištích, spíše výjimečně na pracovištích klinické a radiační onkologie. Konkomitantní chemoradioterapie je prováděna vždy ve spolupráci pneumoonkologa a radioterapeuta. Například v Thomayerově nemocnici vždy leží pacienti s radioterapií či konkomitancí na plicním onkologickém pracovišti, a nikdy na onkologii.

Diskuze o tom, zdali indikovat raději léčbu systémovou, pocházejí ještě z období poloviny 70. let minulého století, stejně tak již dávno diskuzemi na různých fórech neřešíme otázku, zda vůbec podávat systémovou léčbu nemocným s pokročilými karcinomy plic, tyto otázky jsou v praxi zodpovězeny pomocí mezinárodních doporučení a z nich vycházejících týmových konzultací.

Osobně vidím hlavní problém v rychlosti stanovení komplexní diagnózy onemocnění, která je diskutabilní hlavně v mimocentrových pracovištích, a také v absenci fungování multioborových týmů v této oblasti. Centrová pracoviště mají bezprostřední návaznost na pracoviště diagnostická i na akreditovaná pracoviště hrudní chirurgie a dle aktuálních požadavků vybavená centra radiační onkologie. Pro volbu systémové terapie je často nutné znát co nejdříve mutační status nádorové tkáně. Možná zde bude čtenář souhlasit s názorem, že na jedné straně by zodpovědný pneumolog-diagnostik neměl předat nemocného indikovaného k systémové léčbě onkologovi bez výsledků vyšetření senzitivních mutací, na druhé straně by však neměl ani příslušný onkolog bez znalostí výsledků genetických vyšetření systémovou terapii indikovat.

Problémem, který bude třeba řešit společně, za účasti odborníků všech odborností zainteresovaných v procesech diagnostiky a terapie bronchogenního karcinomu, je chybějící komplexní vybavenost pracovišť se statutem KOC, jež jsou územně vzdálena od příslušných center pneumoonkologické péče.

V současné době se připravuje jednání výboru ČPFS a ČOS ČLS JEP, na kterém by měly být předneseny návrhy, jak společným úsilím uvedené problémy vyřešit.

Příloha

Česká pneumologická a ftizeologická společnost (ČPFS) si dovoluje reagovat na sdělení výboru České onkologické společnosti (ČOS), které se týká návrhu výzvy k ustanovení center vysoce specializované pneumoonkologické péče (VSPP).

Při čtení tohoto dokumentu se nemůžeme ubránit dojmu, že vzniklo nedorozumění, které je třeba vysvětlit. Dlouhodobá příprava VSPP byla inspirována jinými onkologickými centry (gynekologie, uroonkologie), která byla v poslední době podpořena ministerstvem a jejichž náplň je dána Věstníkem MZ.

Hlavním motivem bylo zlepšení náročné péče o nemocné s velmi častými nitrohručními nádory, o které se pneumologové ve spolupráci s jinými odbornostmi starají řadu let. Navíc koncepce center pneumoonkologické péče respektuje právo pacienta na péči od diagnózy až po vyléčení či úmrtí na jednom pracovišti, bez jeho zbytečných a často otazně etických přesunů, zvláště při ukončení onkologické léčby.

V tomto smyslu byl celý postup od začátku koordinován s odborem zdravotních služeb MZ (Mgr. Křemenová a ředitel MUDr. J. Marounek, MBA). V pracovní skupině byly zástupkyně pojišťoven (MUDr. H. Sajdllová a MUDr. R. Knorová), předseda ČOS prof. MUDr. J. Vorlíček, CSc. a zástupce Sekce hrudní chirurgie ČCHS prof. MUDr. R. Lischke, Ph.D. V každém případě bylo počítáno s faktem organického začlenění VSPP do stávajících KOC (v dokumentu MZ nazvaných centra vysoce specializované onkologické péče), v každém případě bylo počítáno s mezioborovou spoluprací a v žádném případě nebylo cílem jen podávání nákladné léčby. Centra by měla poskytovat kvalitní specializovanou komplexní péči, která není v jiných zařízeních t. č. k dispozici a která bude nepochybně stále náročnější a nákladnější. Počet center byl opět navržen zástupci MZ a takto schválen. Radioterapie byla zmíněna na doporučení MZ pouze nepřímo, protože její dostupnost je vyšší a není vázána jen na několik center.

Domníváme se, že z našeho vysvětlení je zřejmé, že reakce ČOS k ustanovení VSPP vyžaduje další diskuzi, kterou vítáme, a věříme, že tak bude možno překonat vzniklé komunikační zkreslení a umožnit nemocným s nitrohručními nádory kvalitnější péči. Navíc se v prohlášení objevuje řada jednostranně vysvětlovaných faktů, které vrhají na naši odbornou společnost nedobré a neobjektivní světlo. V tomto smyslu bychom rádi diskuzi usměrnili do více kolegiální a konstruktivní roviny.

Za pneumologickou společnost navrhuje tyto zástupce: prof. MUDr. V. Kolek, DrSc., prof. MUDr. M. Pešek, CSc., prof. MUDr. J. Skříčková, CSc., prof. MUDr. M. Vašáková, Ph.D.

V Plzni dne 30. 10. 2015

prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.

1. místopředseda České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP
přednosta Kliniky pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň

Redakční rada se zatím rozhodla k dopisu nevyjadřovat, problematika je nyní projednávána výbory České onkologické a České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP. Odkazujeme na zápis z výboru České onkologické společnosti ze dne 24. 11. 2015 dostupný na stránkách www.linkos.cz.

Patrik je jedním ze 7 miliard lidí. Nám na něm ale záleží.

„Ve společnosti Mylan věříme,
že naše léčiva by měla mít
vždy vysokou kvalitu.“

Heather Bresch

Heather Bresch,
výkonná ředitelka společnosti Mylan

**Kvalitnější zdravotní
péče pro lepší svět
7M:1**

Vize společnosti Mylan zní „Kvalitnější zdravotní péče pro lepší svět.“
Naším cílem je „7 miliard: 1“ – zajištění přístupu ke kvalitní zdravotní péči
pro všech 7 miliard lidí na světě.

Veškerá značková či generická léčiva, která společnost Mylan v České
republice distribuuje, jsou přezkoumávána a schvalována státními úřady
(SÚKL). Veškerá naše generická léčiva byla testována a vědeckými
metodami bylo zjištěno, že jsou bioekvivalentní se značkovými léky.

Další informace naleznete na Mylanprolepisvet.cz

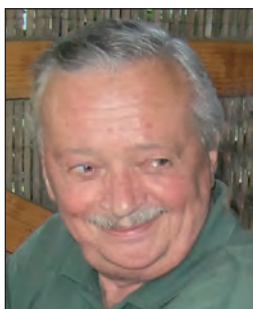


Mylan

Seeing
is believing

Prof. MUDr. Aleš Rejthar, CSc. (1938–2015)

Nenutil R.



Čekali jsme to, ale zpráva o jeho úmrtí nás i tak bolestně zasáhla. A tak mi bohužel nezbyvá, než se zde rozloučit. Začnu osobní vzpo-

mínkou: jako student třetího ročníku jsem kdysi zavítal na nepovinnou odpolední přednášku v posluchárně Patologicko-anatomického ústavu u sv. Anny. Před tabulí čile přecházel muž menší postavy a neuvěřitelně poutavě vysvětloval patologii imunitního systému. Patologické přednášky, které jsem do té doby znal, se nejvíce ze všeho podobaly předčítání ilustrovaného telefonního seznamu. Tahle však byla jiná: ukazovala nám tkáň jako dynamický systém, kde se buněčné funkce odrážejí v morfologii. Tehdy jsem samozřejmě netušil, že se s přednášejícím setkám znovu o šest let později, kdy se stane mým primářem, učitelem a kamarádem.

Aleš Rejthar se narodil v roce 1938 v Hrotovicích, v rodině známého veterináře. Po maturitě na třebíčské jednatelce a roční praxi rentgenového laboranta nastoupil na brněnskou lékařskou fakultu, kterou ukončil v roce 1963. Během studia pracoval na I. patologicko-anatomickém ústavu FN v Brně

a po promoci dostal umístěnku na oddělení patologie v Mostě. V roce 1967 se na svatoanenskou patologii vrátil. Ústav byl tehdy pod vedením prof. Švejdy dynamickým moderním pracovištěm, na které inteligentní mladý lékař dobře zapadl. Seznámil se s celou škálou metod a zřídil zde Laboratoř nádorové imunologie a tkáňových kultur, kde se úspěšně věnoval výzkumu na modelech mamárního karcinomu.

Klíčovou etapou jeho pracovního života se však stalo působení v brněnském onkologickém ústavu, kam nastoupil v roce 1983 jako vedoucí tehdy nově budovaného Oddělení patologie nádorů. Zde se ukázalo, že je nejen zdatným experimentátorem, ale i talentovaným a schopným klinickým patologem s citem pro speciální potřeby onkologické diagnostiky. Dokázal skloubit bioptický provoz s výzkumem v těsné spolupráci se sousedícím pracovištěm nádorové imunologie. Oddělení se pod jeho vedením stalo v tehdejších českých poměrech průkopníkem moderních metod klinické onkologické patologie. V pracovním týmu dokázal vytvořit a udržet velmi příjemnou, přátelskou a přitom tvůrčí atmosféru. Až o mnoho let později mi po vlastní zkušenosti s vedením došlo, kolik úsilí bylo k takové zdánlivé samozřejmosti zapotřebí.

O neformální lidské autoritě a oblíbenosti Aleše Rejthara snad nejlépe vypovídá spontaneita, se kterou se na něj spo-

lupracovníci z ústavu obrátili jako na vůdčí osobnost v době společenských změn na konci roku 1989. V následujícím období se před ním otevřely nové výzvy a možnosti. Obhájil úspěšně docentskou habilitační práci a vedle odborných aktivit se významně angažoval v politickém životě. Po vynuceném odchodu z Masarykova onkologického ústavu v roce 1995 rozvíjel bioptickou stanici ve Fakultní nemocnici v Bohunicích a v roce 2001 se vrátil na „mateřský ústav“ u sv. Anny již jako přednosta a v roce 2002 byl jmenován profesorem. Působil zde až do odchodu do důchodu v roce 2007. Pracoval samozřejmě dál, jako konzultant, v cytologické laboratoři i v redakci tohoto časopisu. Zůstal aktivní, i když v závěru života statečně čelil onkologickým onemocněním. To druhé z nich už bohužel překonalo možnosti současné medicíny a nakonec i sílu pacienta.

Publikace, monografie a akademické zásluhy lze vyjmenovat a změřit. Jsou jistě důležité, ještě důležitější je snad ale to, co se měří hůř: chuť někoho učit, tvořivost, vytrvalost, rozumná sebekritičnost, velkorysost, laskavost a v neposlední řadě schopnost radovat se ze života. Aleš Rejthar tohle všechno měl a snažil se to lidem kolem sebe předat. Určitě se mu to alespoň zčásti povedlo. Děkuje!

*MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
Oddělení onkologické patologie
Masarykův onkologický ústav, Brno*



Bukální film s obsahem fentanylu pro léčbu pronikavé bolesti¹

- jednoduchá aplikace¹
- rychlá přilnavost filmu do 5 sekund¹
- rychlá absorpce¹
- rozpuštění filmu během 15–30 minut po aplikaci¹
- absolutní biologická dostupnost 71 %¹
- jednoduchá titrace fentanylu v silách 200, 400, 800 µg¹

 breakyl®

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU:

Název přípravku: Breakyl 200/400/600/800 mikrogramů bukalní film. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jeden bukalní film obsahuje: fentanylum 200/400/600/800 mikrogramů (ve formě fentanyli citras). **Léková forma:** bukalní film. **Terapeutické indikace:** Breakyl je indikován k léčbě pronikavé bolesti (breakthrough pain - BTP) u dospělých s nádorovým onemocněním, kteří již užívají udržovací terapii opioidy pro chronickou bolest při nádorovém onemocnění. Pacienti užívající udržovací terapii opioidy jsou ti, kteří užívají nejméně 60 mg morfinu perorálně denně, nejméně 25 mikrogramů transdermálního fentanylu za hodinu, nejméně 30 mg oxykodonu denně, nejméně 8 mg hydromorfonu perorálně denně nebo ekvivalentickou dávku jiného opioidu po dobu jednoho týdne nebo déle. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu by měl zahajovat lékař se zkušenostmi s terapií opioidy u pacientů s nádorovým onemocněním a měla by i nadále probíhat pod jeho dohledem. Lékaři by měli vzít v úvahu možnost zneužití fentanylu. Aby se minimalizovala rizika nežádoucích účinků vyvolaných opioidy a určila „úspěšná“ dávka, je nezbytné, aby pacienti byli během titrace pečlivě monitorováni zdravotnickým personálem. Jelikož úspěšná dávka přípravku Breakyl u průlomové nádorové bolesti nemůže být předpovězena na základě denní udržovací dávky opioidů nebo jiné medikace proti průlomové nádorové bolesti, musí být určena pomocí titrace dávky. Podrobnější informace o titraci dávky, udržovací léčbě, znovunastavení dávky, ukončení dávky a způsobu použití – viz. SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku fentanyl nebo na kteroukoliv pomocnou látku přípravku. Přípravek je kontraindikován při: souběžném použití inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) nebo období 2 týdnů po vysazení léčby inhibitory monoaminoxidázy, při závažných respiračních depresích nebo závažných obstrukčních plicních onemocněních, u pacientů bez udržovací léčby opioidy. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Zvláštní pozornosti je zapotřebí při titraci přípravku Breakyl u pacientů s nezávažným chronickým obstrukčním plicním onemocněním nebo jinými zdravotními obtížemi, které je predisponují k respirační depresi. Breakyl by se měl podávat pouze za zvýšené opatrnosti u pacientů, kteří mohou být zvláště citliví na intrakraniální účinky retence CO₂. Intravenózně podávaný fentanyl může vyvolat bradykardii. Je nutné pečlivě zvážit podání pacientům s hypovolémií a hypotenzí. Dále by Breakyl měl být podáván s opatrností pacientům s poruchou renálních či jaterních funkcí. Při opakovaném podávání opioidů, jako je například fentanyl, se může rozvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost. Fentanyl obsažený v tomto přípravku může vyvolat pozitivní výsledek antidopingových testů. Breakyl obsahuje natrium-benzoát, methylparaben, propylparaben a propylenglykol. Pacienti s mukositidou 1. stupně by měli být pečlivě monitorováni. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Používání přípravku Breakyl se nedoporučuje u pacientů, kteří užívají nebo během posledních 14 dnů užívali inhibitory monoaminoxidázy (MAO). Inhibitory CYP3A4 jako: makrolidová antibiotika, azolová antimykotika, některé inhibitory proteázy, blokátory kalciových kanálů, antiemetika, antidepresiva, antacida či kofein a alkohol mohou zvýšit biologickou dostupnost polknutého fentanylu a mohou snížit jeho systémovou clearance. Podobné účinky mohou být pozorovány po souběžné konzumaci grapefruitové šťávy. Je nutná opatrnost při podávání fentanylu současně s inhibitory CYP3A4. Souběžné použití přípravku Breakyl se silnými induktory CYP3A4 jako barbituráty a další sedativa, antiepileptiky, některá antiaritmika, antiflogistika či imunosupresiva, antidiabetika, antibiotika k léčbě tuberkulózy, psychotropní látky, antidepresiva či nikotinem a alkoholem může vést ke snížení plazmatických koncentrací fentanylu. Souběžné používání jiných látek tlumících centrální nervový systém včetně jiných opioidů, sedativ nebo hypnotik, celkových anestetik, fenothiazinů, trankvilizérů, myorelaxací, sedativních antihistaminik a alkoholu může stupňovat depresivní účinky. Při podávání léčivých látek antagonistujících účinky opioidů, např. naloxonu nebo částečné agonistických analgetik je možno očekávat abstinenční příznaky. **Nežádoucí účinky:** U přípravku Breakyl lze očekávat typické nežádoucí účinky opioidů. S pokračujícím používáním léčivého přípravku jejich intenzita často klesá či mizí s tím, jak je pacient titrován na nejvhodnější dávku. Ovšem nejzávažnějšími nežádoucími účinky spojenými se všemi opioidy včetně přípravku Breakyl jsou respirační deprese (potenciálně vedoucí k apnoe a respirační zástavě), oběhová deprese, hypotenze a šok a všichni pacienti by proto měli být pečlivě sledováni. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nauzea, somnolence a závrat. Časté nežádoucí účinky jsou: stav zmatenosti, somnolence, závrat, bolesti hlavy, sedace, porucha vidění, nauzea, zácpa, zvracení, sucho v ústech, pruritus a únava. Méně časté: anorexie, úzkost, halucinace, deziluze, podivné sny, nervozita, nespavost, neklid, dysgeusie, letargie, amnézie, kognitivní poruchy, návaly horka, průjem, stomatitida, krvácení z dásní, dyspepsie, vředy v ústech, bolest v ústech, odynofagie, hyperhidróza, zvýšené sklon k tvorbě modřin, svalové záškuby, artralgie, svalová slabost, bolest pohybového systému, bolest končetin, bolest čelistí, asténie, zimnice, horečka, žízeň, zvýšení krevního tlaku, náhodné zranění (např. pády). Velmi vzácné: zvláštní myšlení, depersonalizace, deprese, emoční nestabilita, euforie, myoklonus, parestézie, porucha chůze/koordinace, vasodilatace, bolest břicha, flatulence, zvěšení břicha, retence moči a malátnost Více informací o NÚ viz SPC. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Druh obalu a velikost balení:** Breakyl 200, 400, 600, 800 mikrogramů: krabička obsahující 28 sáčků s jedním bukalním filmem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** MEDA Pharma s.r.o., Kodaňská 1441/46, 100 00 Praha 10. **Registrační čísla:** Breakyl 200 mikrogramů: 65/382/11-C, Breakyl 400 mikrogramů: 65/383/11-C, Breakyl 600 mikrogramů: 65/384/11-C Breakyl 800 mikrogramů: 65/385/11-C. **Datum poslední revize textu:** 23. 11. 2013. **Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku. Breakyl 200/400/600/800 mikrogramů bukalní film je vázán na lékařský předpis s modrým pruhem a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Kontaktní adresa:** MEDA Pharma s.r.o., Kodaňská 1441/46, 100 00 Praha 10, tel: +420 2 3406 4201

Literatura: 1. SPC BREAKYL, 23. 11. 2013.

MEDA

MEDA Pharma s.r.o.
Kodaňská 1441/46, 100 00 Praha 10
tel: +420 234 064 201, www.medapharma.cz

Onkologie v obrazech

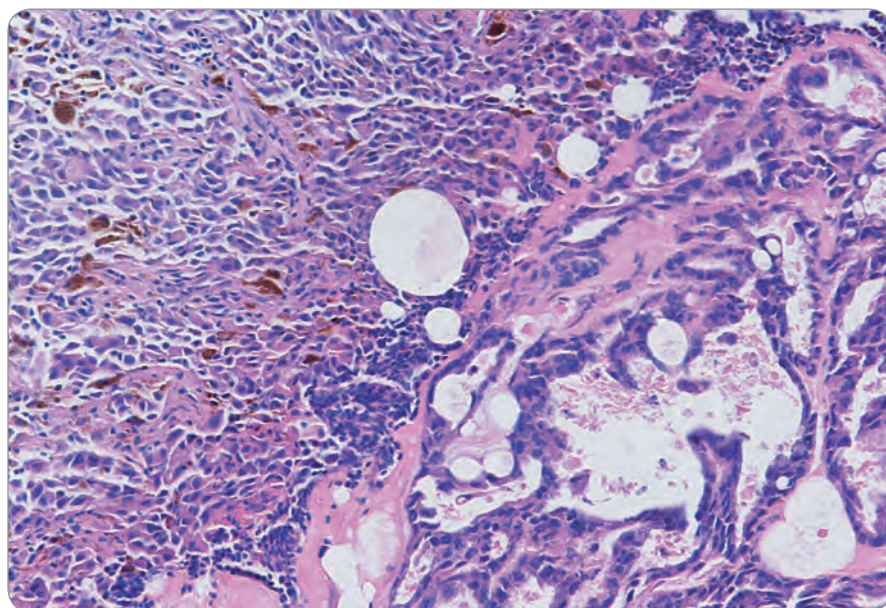
Kolizní duplicitní nádory

Fabian P.

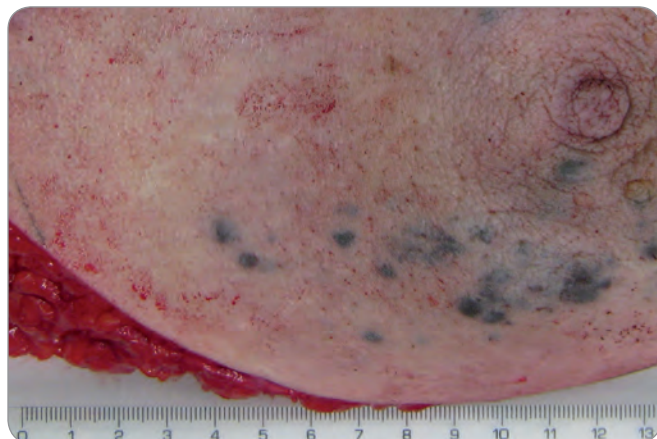
Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

S prodlužující se délkou života (i díky úspěšné léčbě onkologických onemocnění) setkáváme se stále častěji s nádorovými multiplicitami. I při vyloučení

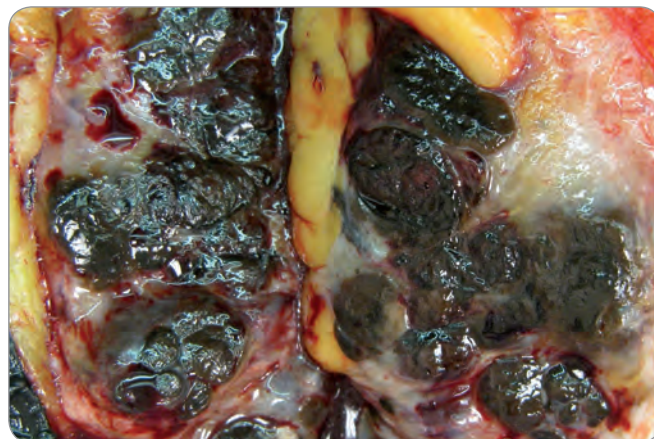
kožních bazaliomů a spinaliomů více než 10 % pacientů čelí druhému (a dalšímu) zhoubnému tumoru [1]. Předkládáme dvě stručné kazuistiky, při nichž



Obr. 1. Metastáza melanomu v mizní uzlině s pigmentem (vlevo) a papilární adenokarcinom (vpravo). Hematoxylin & eosin, originální zvětšení 200x.



Obr. 2. Kůže prsu s prosvítajícími ložisky metastatického melanomu.



Obr. 3. Řez tkání prsu s mnohočetnými pigmentovanými ložisky metastatického melanomu.



MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

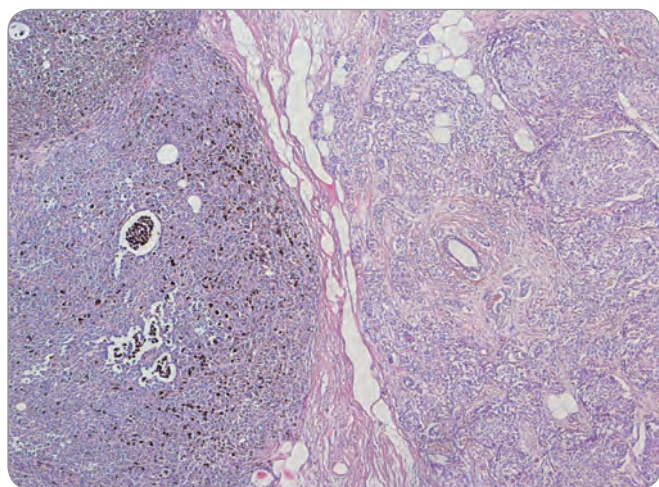
Oddělení onkologické patologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: fabian@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 11. 2015

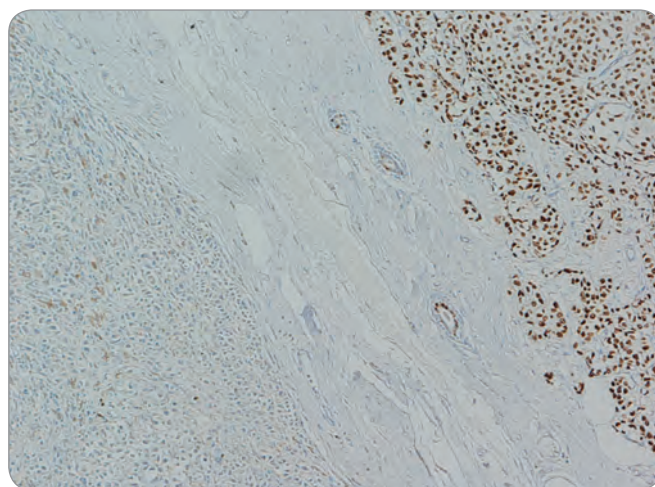
byl v téže tkáni v bezprostřední topické návaznosti náhodně zachycen další – do té doby nepoznaný – nádorový proces. Shodou okolností v obou případech šlo o prokázané metastázy melanomu.

Případ 1

Žena, 41 let, s nově diagnostikovaným melanomem vulvy, byla provedena vulvektomie s biopsií sentinelové uzliny (obr. 1). V peroperačním i následném klasickém histologickém vyšetření v bezprostřední návaznosti na metastatická



Obr. 4. Metastáza melanomu s pigmentem (vlevo) a invazivní duktální karcinom (vpravo). Hematoxylin & eosin, originální zvětšení 100×.



Obr. 5. Pozitivita estrogenového receptoru v karcinomu (vpravo), negativita v melanomu (vlevo). Immunohistochemie ER (SP1), originální zvětšení 200×.

depozita pigmentovaného melanomu nalezen infiltrát dobře diferencovaného papilárního karcinomu, histomorfologicky nejspíše odpovídajícího ovariálnímu low-grade seróznímu karcinomu. Imunohistochemické vyšetření nepomohlo v hledání možného origa. Gynekologické vyšetření, PET ani CT vyšetření neprokazují v těle žádný tumor, nádorové markery jsou negativní. Následovala disekce inguinálních uzlin na po-

stižené straně, s nálezem další drobné metastázy melanomu. Byla indikována adjuvantní terapie interferonem. Tři roky po operacích je pacientka bez projevů nádorového onemocnění. Origo papilárního karcinomu se nepodařilo zjistit.

Případ 2

Žena, 79 let, s kožními melanomy vzniklými v 53 a 78 letech věku, s mnohočetnou metastatickou infiltrací pravého prsu

melanomem (obr. 2, 3). Při histologickém vyšetření náhodně zachyceno i ložisko invazivního duktálního karcinomu G3, ER+, Her-2 negativního (obr. 4, 5). Následovala progresse melanomu s úmrtím za 1,5 roku po operaci pravé mammy.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Abrahámová J et al. Epidemiologie solidních nádorů v ČR podle dat Národního onkologického registru za období 1977–2007. *Postgrad Med* 2010; 3.

Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných 20. 10. 2015 v Brně a 24. 11. 2015 v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Tarceva prodlužuje život Vaším nemocným



**Prokázaná účinnost v 1. linii léčby NSCLC
při prokázání přítomnosti aktivační mutace EGFR...**

**Prokázaná účinnost ve 2. a vyšších liniích léčby NSCLC
i bez prokázání aktivační mutace EGFR...**

Tarceva® 100 mg potahované tablety, Tarceva® 150 mg potahované tablety – Základní informace o přípravcích.

Účinná látka: erlotinibum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/05/311/002 a EU/1/05/311/003. **Indikace:** Přípravek Tarceva je indikován v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivujícími mutacemi EGFR. Přípravek Tarceva je indikován v monoterapii k udržovací léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC se stabilizací nemoci po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou. Přípravek Tarceva je indikován rovněž k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby. Měly by být brány v úvahu faktory spojené s prodloužením doby přežití. Přípravek Tarceva v kombinaci s gemcitabinem je indikován u pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu. Při předepisování je nutno vzít v úvahu faktory související s delším přežitím. Výhoda delšího přežití nebyla prokázána u nemocných s lokálně pokročilým onemocněním. Pokud se u nemocných s karcinomem pankreatu do 4-8 týdnů neobjeví vyrážka, je nutno znovu zvážit další léčbu. **Kontraindikace:** Vážná precitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek. Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. **Zvláštní upozornění:** Pro hodnocení stavu mutace EGFR u pacienta je nutno zvolit dobře validovanou a solidní metodu. Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože jinak může dojít ke snížení plazmatických koncentrací erlotinibu. Při akutním výskytu nových a/nebo progresivních nevysvětlitelných plicních symptomů jako např. dyspnoe, kašel a horečka, by měla být terapie přípravkem Tarceva přerušena až do vyhodnocení diagnózy. Pokud je diagnostikována intersticiální plicní nemoc, je třeba podávání přípravku Tarceva přerušit a zahájit potřebnou léčbu. Pokud je potvrzena diagnóza ulcerativní keratitidy, má být léčba přípravkem Tarceva přerušena nebo ukončena. Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalémie a renálního selhání (včetně fatálního) jako následek těžké dehydratace, především u pacientů současně léčených chemoterapií. Vzácné byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Zvýšené riziko vzniku perforace gastrointestinálního traktu u pacientů, kteří současně s přípravkem Tarceva užívají anti-angiogenní léčivé přípravky, kortikosteroidy, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky a/nebo chemoterapii s taxany, nebo kteří mají anamnézu peptického vředu nebo divertikulózy. Byly hlášeny bulosní, puchýřnaté nebo exfoliativní kožní změny, včetně vzácných případů podezření na Stevens-Johnsonův syndrom (toxickou epidermální nekrolýzu), které v některých případech byly fatální. Při podávání přípravku byly pozorovány oční poruchy včetně abnormálního růstu řas, suché keratokonjunktivitidy nebo keratitidy. Ve výjimečných případech byly hlášeny případy perforace nebo ulcerace rohovky. Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. **Klinicky významné interakce:** Při kombinování erlotinibu se substráty CYP3A4 je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Silné induktoři aktivity CYP3A4 zvyšují metabolismus erlotinibu a významně snižují koncentraci erlotinibu v plazmě. Neměla by se užívat kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy, s H₂ antagonisty a antacidy. Přípravky, které ovlivňují pH v horní části trávicího traktu, mohou ovlivnit rozpustnost erlotinibu a tím jeho biologickou dostupnost. Tablety obsahují laktózu a neměly by být podávány pacientům s dědičnými problémy s nesnášenlivostí galaktózy. Lapp laktázovou deficienci nebo glukózo galaktózovou malabsorpci. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly únava, vyrážka (mírná až středně těžká erytematózní nebo papulopustulární vyrážka) a průjem, u většiny nemocných stupně 1-2 bez nutnosti lékařské intervence. Další nežádoucí účinky: infekce, anorexie, dyspnoe, paronychie, xerodermie, krvácení do zažívacího traktu, abnormální funkční jaterní testy, keratitida. **Těhotenství a kojení:** Pravděpodobná míra rizika u člověka není známa. Ženy v plodném věku musí být upozorněny, že při užívání přípravku nesmí dojít k otěhotnění. Během terapie a nejméně dva týdny po jejím ukončení je zapotřebí používat vhodné antikoncepční metody. V léčbě těhotných žen by mělo být pokračováno jen tehdy, jestliže možný prospěch z léčby pro matku převáží riziko pro plod. Není známo, zda se erlotinib vylučuje do mateřského mléka. Kvůli možnému riziku pro kojení by ženám užívajícím přípravek Tarceva mělo být doporučeno během terapie nekojit. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená denní dávka přípravku Tarceva užívat nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle je 150 mg při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic a 100 mg v kombinaci s gemcitabinem při léčbě nádoru pankreatu. Pokud je nutné snížit dávkování, snižuje se dávka postupně po 50 mg. **Dostupná balení přípravku:** Potahované tablety 30 x 150 mg erlotinibu, 30 x 100 mg erlotinibu. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky nejsou vyžadovány. **Datum poslední revize textu:** 18. 12. 2013.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.
Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.
Podmínky úhrady viz www.SUKL.cz



KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
doc. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

výkonný redaktor

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Jiří Novák
prof. MUDr. Aleš Rejthar, CSc.†

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
doc. MUDr. David Felzl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava

assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc., Brno
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, Budapešť
prof. Jan Klasterský, Brusel

prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno

MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
doc. MUDr. Ivan Pleško, DrSc., Bratislava
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2015

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz.

Časopis Klinická onkologie je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum a vývoj vlády ČR.

Nakladatel: Ambit Media, a.s., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5-Smíchov, tel./fax: +420 222 352 573/572.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Simona Nováková, e-mail: simona.novakova@ambitmedia.cz.

Adresa redakce: Ambit Media, a.s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno.

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2015 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: e-mail: předplatne@ambitmedia.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Mgr. Blanka Turínová, e-mail: blanka.turinova@ambitmedia.cz, tel.: +420 724 811 983.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.

Toto číslo vychází 15. 12. 2015.

Přípravek YERVOY™ je indikován k léčbě pokročilého melanomu (neresekovatelného nebo metastazujícího) u dospělých¹



Monoterapie přípravkem YERVOY™ vykázala u nepředléčených pacientů přežití: **

49,3% - 59,5%
přežití
po 1. roce^{3,4}

5 leté přežití 26,8%²

* Přípravek je hrazen pouze u předléčených pacientů a dle preskripčních omezení zdravotních pojišťoven.

** Nejednalo se o předem definovaný cílový parametr studie. Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití (OS) ve skupině YERVOY™ 3mg/kg + gp100 vs. skupina gp100.

¹ Souhrn údajů o přípravku YERVOY™ ² Lebbe C., Weber J.S., Maio M. et al. Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. Annals of oncology 25:2277-2284, 2014. ³ Margolin KA et al. Effectiveness and Safety of First-Line Ipilimumab 3 mg/kg Therapy for Advanced Melanoma: Evidence From a U.S. Multisite Retrospective Chart Review. Poster presented at the European Cancer Congress 2013 (ECCO-ESMO-ESTRO), 27 Sept.–1 Oct. 2013, Amsterdam, the Netherlands. ⁴ Patt D et al. A Community-Based, Real-World, Study of Treatment-Naive Advanced Melanoma (AM) Patients Treated With 3 mg/kg Ipilimumab (IPI) in the United States. Poster presented at the European Cancer Congress 2013 (ECCO-ESMO-ESTRO), 27 Sept.–1 Oct. 2013, Amsterdam, the Netherlands.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název: YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jeden ml koncentrátu obsahuje 5 mg ipilimumabum. **Terapeutické indikace:** Léčba pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Indukční režim: 3 mg/kg intravenózně po dobu 90 minut každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Celý indukční režim (4 dávky) je třeba dodržet dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat gastrointestinálního traktu, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno průjem, zvýšenou frekvenci stolice, krvavou stolicí, zvýšení jaterních testů, vyrážku a endokrinní poruchy považovat za zánětlivé a související s přípravkem YERVOY. U pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde je další imunitní aktivace potenciálně bezprostředně život ohrožující, se přípravek nemá podávat. **Interakce:** Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Použití systémových kortikosteroidů před zahájením podávání přípravku YERVOY je třeba se vyhnout kvůli jejich potenciální interferenci s farmakodynamickou aktivitou a účinností přípravku. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva je však možné používat za účelem léčby imunitně podmíněných nežádoucích účinků přípravku. Použití anti-koagulantů zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení, což je nežádoucí účinek přípravku YERVOY, a proto musejí být pacienti se souběžnou léčbou antikoagulanty pečlivě monitorováni. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku YERVOY se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. **Nežádoucí účinky:** Velmi

časté: snížená chuť k jídlu, průjem, zvracení, nevolnost, vyrážka, pruritus, únava, reakce v místě injekce, pyrexie. Časté: nádorová bolest, anémie, lymfopenie, hypopituitarismus (včetně hypofyzitidy), hypotyreóza, dehydratace, hypokalemie, zmatenost, periferní senzorická neuropatie, závrať, bolest hlavy, letargie, rozmazané vidění, bolesti oka, hypotenze, zčervenání, návaly horka, dušnost, kašel, gastrointestinální krvácení, kolitida, zácpa, gastroezofageální refluxní choroba, bolesti břicha, abnormální jaterní funkce, dermatitida, erytém, vitiligo, kopřivka, alopecie, noční pocení, suchá kůže, artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest, svalové spasmy, třesavka, asténie, otok, bolest, zvýšené hodnoty jaterních testů, snížení hmotnosti. **Další nežádoucí účinky** – viz SPC. **Předávkování:** V případě předávkování se doporučuje pacienta důkladně monitorovat s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájit odpovídající symptomatickou léčbu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Druh obalu a velikost balení:** injekční lahvička (sklo typu I) s uzávěrem (potaženým butylovou gumou) a odklápěcím uzávěrem (aluminium). Velikost balení: 1 lahvička 10 ml nebo 1 lahvička 40 ml. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 3DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. **Datum první registrace:** 13.07.2011. **Datum poslední revize textu:** červen 2015. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. Přípravek je od 1. 8. 2015 hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Dříve než předepíšete tento lék, přečtěte si prosím úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r. o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, tel.: +420 221 016 111, www.b-ms.cz.

URČENO PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.

* Všimněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku



Bristol-Myers Squibb

U pacientek s HR+ HER2- pokročilým karcinomem prsu

AFINITOR[®]
(everolimusum) tablety

**... více než zdvojnásobuje přežití
bez progresse onemocnění¹**

Indikován v kombinaci s exemestanem u postmeno-
pauzálních pacientek s HR+ HER2- pokročilým karcino-
mem prsu bez symptomatického viscerálního postižení
s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí
létbě NSAI¹

AFINITOR[®] 5 mg tablety AFINITOR[®] 10 mg tablety

Složení: Léčivá látka: Everolimusum 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** Léčba postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí létbě nesteroidním inhibítoem aromatáz. Léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. Léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. **Dávkování:** Doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (<18 let) není doporučeno. U starších pacientů (≥65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů s mírným zhoršením funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 7,5 mg denně, u pacientů se středním zhoršením funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 5 mg denně, u pacientů se závažným zhoršením funkce jater (Child-Pugh C) se podávání Afinitoru v dávce 2,5 mg denně doporučuje jen v případech, kdy očekávaný prospěch převáží míru rizika. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů užívajících Afinitor byla popsána neinfekční pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do ústupu klinických příznaků. Při létbě Afinitorem mohou být pacienti náchylnější k bakteriálním, plísňovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivace virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášené příznaky přecitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, deriváty jodu a materiáldoušky. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efluxní pumpy P glykoproteinu (P-gp). Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo P-gp, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klarithromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin, "imatinib", verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, "dromedaron", amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/P-gp. Induktory CYP3A4 nebo P-gp, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, těžezka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo P-gp. *Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému. *Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* infekce, anemie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dyzgeuzie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, vyrážka, svědění, únava, astenie, periferní otoky, úbytek tělesné hmotnosti. *Časté:* trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypertriglyceridemie, hypofosfatémie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalcemie, nespavost, edém očních víček, hemoragie, hypertenze, kašel, dušnost, zvracení, sucho v ústech, bolesti břicha, slizniční zánět, bolest v ústech, dyspepsie, dysfagie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, suchá kůže, onemocnění nehtů, mírná alopecie, akné, erytém, onychoklaze, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), kožní exfoliace, kožní léze, artralgie, proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin, nepravidelný menstruační cyklus, pyrexie. *Méně časté:* plicní embolismus, akutní selhání ledvin. **Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, chraňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Afinitor 5 mg – EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg – EU/1/09/538/004. **Datum registrace:** 03.08.2009. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.03.2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie.

Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

¹Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

¹Afinitor, souhrn údajů o přípravku, 03/2015

CZ1504324862/04/2015