

Efekt erlotinibu u pacientů se spinocelulárním karcinomem plic ve 2. a 3. linii protinádorové léčby – kazuistická sdělení

Effect of Erlotinib in 2nd and 3rd Line Anticancer Treatment in Patients with Squamous Cell Lung Cancer – Case Series

Šatánková M.¹, Brat K.¹, Tomíšková M.¹, Robešová B.², Skříčková J.¹

¹ Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Spinocelulární karcinom plic tvoří v současnosti cca 30–40 % z nově zjištěných případů nemalobuněčného karcinomu plic (non-small lung cancer – NSCLC) v České republice. Tyrozinkinázový inhibitor – erlotinib – je v České republice indikován v 1. linii protinádorové léčby u pacientů s NSCLC ve stadiu lokálně pokročilém a metastatickém s prokázanými aktivačními mutacemi genu pro receptor endoteliálního růstového faktoru (EGFR). Erlotinib je dále indikován k léčbě EGFR negativních pacientů ve 2. a 3. linii protinádorové léčby, po zdokumentovaném selhání chemoterapie. **Pozorování:** Naše tři prezentované kazuistiky dokumentují léčebný efekt erlotinibu ve 2. a 3. linii protinádorové léčby u pacientů se spinocelulárním karcinomem plic. Všichni pacienti byli verifikováni histologicky. Jejich EGFR mutační status v době zahájení léčby nebyl vyšetřen. Zpětně bylo možné vyšetřit pouze vzorek pacienta č. 2 (EGFR negativní), dostupný biologický materiál ostatních dvou nemocných nebyl vhodný k molekulárně-genetické analýze. Doba do progresu nemoci při léčbě erlotinibem byla 68, 40 a 14 měsíců, přičemž pacient č. 1 k prosinci 2016 v léčbě stále pokračuje. Celkové přežití u dvou zemřelých pacientů bylo 50 a 43 měsíců. Jeden pacient zemřel z neznámé příčiny, bez zdokumentované progresu onkologického onemocnění. Jeden pacient zemřel na terminální progresi onkologického onemocnění. Všem třem pacientům erlotinib výrazně prodloužil celkové přežití. **Závěr:** Naše kazuistiky i literární data dokazují, že erlotinib může mít významný efekt i u pacientů se spinocelulárním karcinomem plic. Erlotinib ve 2. a 3. linii protinádorové léčby může být alternativou pro pacienty s omezenými možnostmi jiné léčby, v některých případech pak léčba může vést ke dlouhodobé stabilizaci onemocnění.

Klíčová slova

nemalobuněčný karcinom plic – spinocelulární karcinom plic – erlotinib – léčba – tyrozinkinázový inhibitor

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

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



MUDr. Kristián Brat
Klinika nemocí plicních
a tuberkulózy LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: Brat.Kristian@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 8. 2016

Přijato/Accepted: 14. 12. 2016

doi: 10.14735/amko2017131

Summary

Background: Squamous cell carcinoma of the lung (SCC) represents cca 30–40% of new cases of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Czech Republic. The tyrosine kinase inhibitor erlotinib is indicated as a 1st line treatment for patients with locally advanced and metastatic disease and activating mutations in endothelial growth factor receptor (EGFR), or as a 2nd or 3rd line treatment in EGFR-negative NSCLC patients after chemotherapeutic failure. **Observation:** We present three case reports of patients with SCC treated with erlotinib as a 2nd or 3rd line of treatment. All patients were verified by histological analysis of tumor samples. EGFR mutation status was negative in one patient, while the other samples were not suitable for genetic screening. **Results:** The therapeutic response to erlotinib lasted for 68, 40, and 13 months, resp. The patient with the longest therapeutic response (patient no. 1) is still continuing erlotinib treatment (as of December 2016). The overall survival of the two patients who died was 50 and 43 months, resp. One patient died of an unknown cause with no signs of progression of the disease on CT scans. The other patient died of terminal progression of the oncological disease. All three patients experienced major therapeutic benefit from erlotinib treatment as shown by the long periods of progression-free survival and prolonged overall survival. **Conclusion:** The three case reports demonstrate that erlotinib may be effective as a 2nd or 3rd line treatment in patients with SCC, especially in patients with limited alternative anticancer treatment options.

Key words

non-small cell lung cancer – squamous cell carcinoma – erlotinib – treatment – tyrosine kinase inhibitor

Úvod

Spinocelulární karcinom (squamous cell carcinoma – SCC) plic tvoří v současnosti cca 30–40 % z nově zjištěných případů výskytu nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) v ČR [1]. SCC je typický svým pomalým růstem a menší tendencí k metastazování (ve srovnání s jinými typy NSCLC) [2]. Je také spojen s lepší prognózou, než jakou vídáme u adenokarcinomů plic [2].

Mnohem častěji než u adenokarcinomu je nalézán větší počet kopií a nadměrná exprese genu pro receptor pro endoteliální růstový faktor (EGFR) [3]. Tyto nálezy však byly v klinických studiích spíše ukazatelem špatné prognózy [3]. U SCC se uvažuje o mnoha dalších kandidátních onkogenech, jejichž klinický význam zatím není objasněn (FGFR1, SOX1, PIK3CA, MDM2, PDGFRA, NRF2, MET, P53, PTEN, EPHA2, LKB1, AKT, EGFRvIII) [4,5]. Aktivační mutace genu pro EGFR jsou u SCC popsány pouze ojediněle [3].

Tyrozinkinázový inhibitor – erlotinib – je v ČR indikován v 1. linii protinádorové léčby u pacientů s NSCLC ve stadiu lokálně pokročilém a metastatickém [6]. Podmínkou zahájení léčby v 1. linii je průkaz aktivačních mutací genu pro EGFR [6]. Erlotinib je dále indikován k léčbě EGFR negativních pacientů ve 2. a 3. linii protinádorové léčby, po zdokumentovaném selhání chemoterapie [6].

Výhodami léčby tyrozinkinázovými inhibitory jsou především možnost perorálního podávání a příznivý bezpeč-

nostní profil léku. Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují rash, průjem, konjunktivitidu, paronychia a hepatopatie [6]. Díky tomuto faktu tak můžeme erlotinibem léčit i pacienty se závažnějšími komorbiditami (např. ICHS, CHRI), pro které by podávání systémové chemoterapie bylo příliš rizikové.

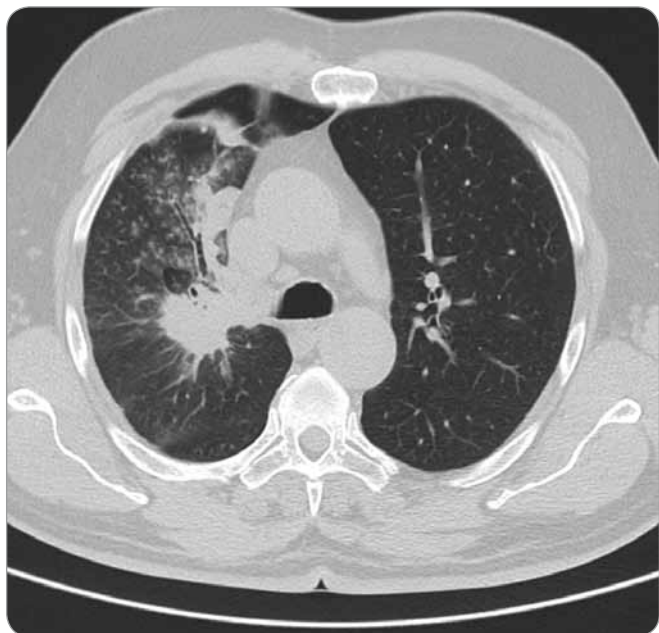
Léčebné úspěchy tyrozinkinázových inhibitorů byly prokázány u pacientů s NSCLC s prokázanou pozitivitou aktivačních mutací EGFR [6]. Nicméně efekt erlotinibu byl prokázán také ve 2. linii léčby EGFR negativních pacientů s NSCLC [6,7].

Naše tři prezentované kazuistiky dokumentují léčebný efekt erlotinibu ve 2. a 3. linii protinádorové léčby u pacientů se SCC. Všichni pacienti byli verifikováni histologicky. Jejich EGFR mutační status v době zahájení léčby nebyl vyšetřen. Zpětně bylo možné vyšetřit pouze vzorek pacienta č. 2 (EGFR negativní), dostupný biologický materiál ostatních dvou nemocných nebyl vhodný k molekulárně-genetické analýze.

Kazuistika 1

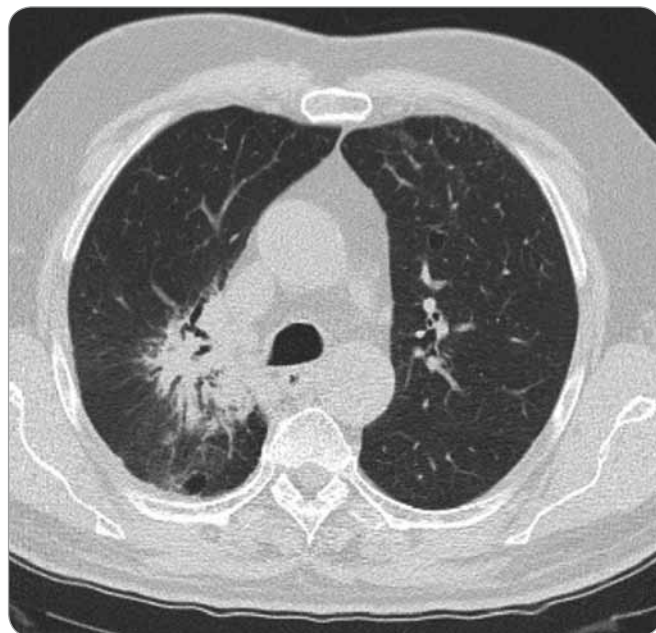
Muž ve věku 67 let, kuřák, s chronickou obstrukční plicní nemocí měl v září 2009 na základě histologie z endobronchiálního nálezu tumoru diagnostikován středně diferencovaný (grade 2) SCC horního laloku pravé plíce na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy (KNPT) FN Brno. Diagnostika onemocnění byla zahájena již v červenci 2009 na pneumologickém pracovišti okresní nemocnice, kde se dle stagingových vyšetření

jednalo o stadium IIA (T2 N0 M0). V mezidobí došlo k rychlé progresi onemocnění a v době zahájení léčby na KNPT FN Brno se dle aktuálního CT nálezu jednalo o stadium IIIB (T4 N0 M0). Pacient byl léčen sekvenčně chemoterapií (paklitaxel + karboplatina, říjen 2009 až leden 2010, bez komplikací) a radioterapií hrudníku (duben až květen 2010, bez komplikací) v celkové dávce 64 Gy (32 × 2 Gy) s efektem parciální regrese nemoci. Dle CT hrudníku po radioterapii došlo k parciální regresi velikosti tumoru (do klinického stadia IIA), známky poradiační pneumonitidy nebyly na CT přítomny. Následně byl zvažován resekční výkon, který byl ale kontraindikován pro limitující spiroergometrické výsledky. Pro progresi onemocnění v lednu 2011 (progrese tumoru dle CT hrudníku a progrese endobronchiálního nálezu) byla zahájena 2. linie chemoterapie docetaxelem, která byla ale po dvou cyklech ukončena pro další progresi velikosti nádoru jednoznačně patrnou již na skiagramu hrudníku (únor 2011). Následně byla zahájena léčba erlotinibem ve 3. linii protinádorové léčby (únor 2011) (CT hrudníku – obr. 1). Klinické stadium nemoci v době zahájení léčby erlotinibem bylo IIIA, léčba byla schválena zdravotní pojišťovnou mimo platná indikační kritéria, s ohledem na vyčerpané možnosti onkologické léčby. Pacient byl v době zahájení léčby erlotinibem v dobrém klinickém stavu, performance status (PS) 0. Příznivý efekt léčby erlotinibem (stabilizace onemocnění – SD) byl poprvé zdokumentován v květnu



Obr. 1. CT hrudníku pacienta č. 1 v době zahájení léčby erlotinibem (únor 2011).

Obrázek zobrazuje tumor horního laloku pravé plíce a související dys-/atektatické změny v oblasti horního laloku pravé plíce.



Obr. 2. Kontrolní CT hrudníku pacienta č. 1 v době probíhající léčby erlotinibem.

Obrázek zobrazuje stacionární velikost tumoru horního laloku pravé plíce a regresi dys-/atektatických změn horního laloku pravé plíce. Efekt léčby erlotinibem – stabilizace nemoci (červenec 2016).

2011 pomocí skiagramu hrudníku a trvající SD opakovaně pomocí CT hrudníku (únor 2013, květen 2014, květen 2015). Léčba byla tolerována bez významných nežádoucích účinků. V září 2015 byla na CT vyšetření detekována expanze pravé ledviny. Ve spolupráci s urologem byla indikována pravostranná nefrektomie (provedena v září 2015), histologicky byl prokázán primární adenokarcinom ledviny. Až na krátké přerušení v době operace a bezprostředně po ní nemocný pokračoval v užívání erlotinibu. K prosinci 2016 efekt léčby v podobě stabilizace nemoci trvá, aktuálně po dobu 68 měsíců od zahájení léčby erlotinibem (CT hrudníku – obr. 2), přičemž nemocný stále v léčbě erlotinibem pokračuje.

Kazuistika 2

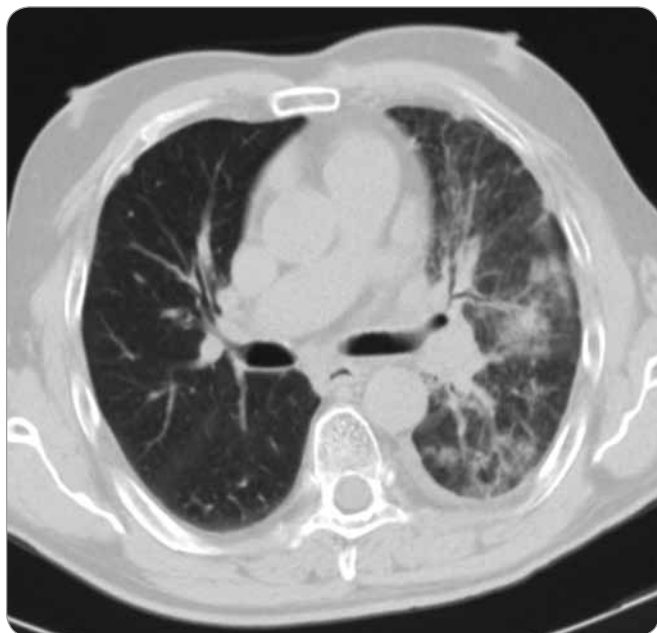
Muž ve věku 68 let, bývalý kuřák, v předchorobí po radikální laryngektomii pro SCC v únoru 2006, s hypertenzní nemocí, chronickou obstrukční plicní nemocí a diabetem měl v březnu 2009 diagnostikován středně až nízce diferencovaný (grade 2–3) SCC levé plíce, T3 N0 M0, klinické stadium IIIA. Diagnóza byla stanovena histologicky z endobronchiálního nálezu tumoru v levém

dolním lobárním bronchu. Nemocný byl v dubnu až červnu 2009 léčen neoadjuvantní chemoterapií (paklitaxel + karboplatina), která byla po třech cyklech ukončena pro výraznou endobronchiální progresi tumoru. V srpnu až září 2009 následovala radioterapie hrudníku v dávce 60 Gy (30 × 2 Gy, bez komplikací) s efektem stabilizace nemoci. Pro rychlou progresi nemoci v listopadu 2009 (nově hemoptýza a dle CT progresse velikosti tumoru a nově lymfadenopatie) byla brzy poté zahájena 2. linie protinádorové léčby docetaxelem. Dle CT hrudníku nebyly přítomny známky poradiační pneumonitidy. I léčba docetaxelem byla již po dvou cyklech podání ukončena pro progresi tumorózního infiltrátu vlevo (dle skiagramu i CT hrudníku) a pro zhoršení klinického stavu (nechutenství, recidiva hemoptýzy, váhový úbytek). V lednu 2010 byla zahájena 3. linie léčby erlotinibem (CT hrudníku – obr. 3). V době zahájení terapie erlotinibem bylo klinické stadium nemoci IIIB. Pro četné nežádoucí účinky léčby (exantém, průjem, paronychia, konjunktivitida, hepatopatie) byla denní dávka léku redukována. První léčebný efekt erlotinibu byl dokumentován v březnu 2010 dle skiagramu hrud-

níku (parciální regrese tumorózního infiltrátu). V říjnu 2011 i v březnu 2013 byla dle CT hrudníku dokumentována nadále stabilizace onemocnění, nemocný byl v dobrém klinickém stavu (CT hrudníku – obr. 4). Záhy po poslední klinické kontrole v březnu 2013 byl pacient ztracen ze sledování. Zpětně bylo zjištěno úmrtí v dubnu 2013, příčina smrti nebyla zjištěna. Doba do progresse při léčbě erlotinibem byla 40 měsíců, celkové přežití (overall survival – OS) od stanovení diagnózy nemocného bylo 50 měsíců.

Kazuistika 3

Muž ve věku 70 let, bývalý kuřák, s ischemickou chorobou srdeční a diabetem II. typu měl v říjnu 2009 z biptického odběru pod CT kontrolou diagnostikován středně diferencovaný (grade 2) SCC dolního laloku levé plíce, T3 N1 M0, klinické stadium IIIA. Byl léčen sekvenčně neoadjuvantní chemoterapií (paklitaxel + karboplatina) v listopadu 2009 až březnu 2010 a radioterapií hrudníku v květnu až červenci roku 2010 v celkové dávce 76 Gy (38 × 2 Gy, bez akutních komplikací). Dle kontrolního CT hrudníku v listopadu 2010 byly patrné poradiační změny v dorzobazál-



Obr. 3. CT hrudníku pacienta č. 2 v době zahájení léčby erlotinibem (leden 2010).

Obrázek znázorňuje tumor dolního laloku levé plicе cirkulárně zužující průsvit dolního lobárního bronchu a související dys-/atektatické změny dolního laloku levé plicе.



Obr. 4. CT hrudníku pacienta č. 2 v době probíhající léčby erlotinibem (duben 2013).

Obrázek zobrazuje částečné zmenšení velikosti tumoru levé plicе a téměř úplné vymizení dys-/atektatických změn dolního laloku levé plicе. Efekt léčby erlotinibem – parciální regrese.

ních segmentech levé plicе a efekt radioterapie byl SD. V červnu 2011 byl pacientovi diagnostikován adenokarcinom colon ascendens, který byl radikálně odoperován pravostrannou hemikolektomií. Stabilizace plicního onkologického onemocnění trvala do ledna 2012, kdy byly dle CT vyšetření nově detekovány solitární metastáza v horním laloku pravé plicе, paramaligní fluidotorax vpravo a perikardiální výpotek (klinické stadium IV) a byl zhoršen klinický stav pacienta (dušnost, váhový úbytek, bolesti na hrudi). Ve stejné době byl proveden ultrazvuk břicha i ultrazvuk střev, které byly bez patologie, ani dle CT hrudníku nebyly v části břišní dutiny (játra, nadledviny, přehledná část retroperitonea) přítomny ložiskové změny. Laboratorně byla hladina CEA v normě. Pro hraniční výkonnostní stav pacienta (PS 1–2) nebyla histologická verifikace provedena a s ohledem na výše zmíněné nálezy byl stav uzavřen jako progresse plicního nálezu. Ani v dalším průběhu v letech 2012 a 2013 žádné z nálezů (sonografie břicha, CT hrudníku, tumor markery) nespovídaly pro recidivu adenokarcinomu tlustého střeva. V rámci další (pneumo-) onkologické

léčby byla s ohledem na stav výkonnosti zvolena v 2. linii protinádorové léčby šetrnější léčba erlotinibem. Pacient až na mírné nežádoucí účinky léčbu toleroval dobře. V dubnu 2013 byla léčba erlotinibem pro progresi nemoci ukončena (dle CT hrudníku v dubnu 2013 dvojnásobné zvětšení metastázy pravé plicе, nově další nodularity pravé plicе). Následovala 3. linie protinádorové léčby docetaxelem (květen až červenec), která již byla bez efektu, a pacient v únoru 2014 zemřel. Doba do progresse nemoci při léčbě erlotinibem byla 14 měsíců, OS nemocného bylo 43 měsíců od stanovení diagnózy.

Diskuze

U třech námi popsaných pacientů byl pozorován významný efekt léčby erlotinibem. Doba do progresse nemoci při léčbě erlotinibem byla 68, 40 a 14 měsíců, přičemž pacient č. 1 k prosinci 2016 v léčbě stále pokračuje. OS u dvou zemřelých pacientů bylo 50 a 43 měsíců od stanovení diagnózy.

Vysvětlením pro tak dobrý léčebný efekt erlotinibu u námi popsaných pacientů by mohl být pomalý vývoj nemoci, který je u SCC popisován. Dalším

možným vysvětlením je, že již v úvodu nemoci se mohlo jednat o smíšené typy nádoru, u nichž složka adenokarcinomu nebyla zachycena. Teoreticky mohlo dojít ke změně histologické povahy nádoru v průběhu léčby (žádný z nemocných nebyl v době zahájení léčby erlotinibem histologicky reverifikován ani vyšetřen na přítomnost mutací EGFR). Průkaz mutací genu pro EGFR není pro SCC typická, naopak v případě průkazu EGFR mutace ve vzorku zhodnoceném jako SCC se při podrobnějším zhodnocení obvykle prokáže přítomnost složky adenokarcinomu [8]. Recentní studie Sette et al pak poddává potenciální molekulárně-genetické mechanismy účinku erlotinibu u SCC [9]. U pacienta č. 1 může vysvětlovat dlouhotrvající efekt léčby erlotinibem i nižší stadium nemoci v době zahájení léčby erlotinibem (IIIA).

Pětileté OS pacientů s neléčeným NSCLC napříč všemi stadii je kolem 12 % [10], ve stadiích IIIB a IV pak v intervalu 1–7 % [11,12]. Použitím chemoterapeutického režimu platinovým dubletem (kombinace cisplatina nebo karboplatina + paklitaxel/docetaxel/vinorelbin/gemcitabin) lze u cca 30 %

pacientů v pokročilých stádiích NSCLC dosáhnout léčebné odpovědi trvajcí v průměru 4–5 měsíců [7].

Výhody léčby erlotinibem byly prokázány ve studii TITAN – stejná léčebná odpověď i doba OS (5,3 měsíce s erlotinibem vs. 5,5 měsíce ve skupině s chemoterapií; $p = 0,73$) u nemocných se SCC léčených erlotinibem vs. platinovým dubletem ve 2. linii [7]. Při léčbě erlotinibem byl ale zaznamenán nižší výskyt závažnějších nežádoucích účinků. Ve studii BR21 byl prokázán příznivý vliv erlotinibu na dobu do progresu (2,2 vs. 1,8 měsíce pro placebo; $p < 0,001$) i na celkovou dobu přežití (6,7 vs. 4,7 měsíce pro placebo; $p < 0,001$) ve 3. linii léčby SCC [13].

Recentně publikovaná studie LUX-Lung 8 srovnávající efekt erlotinibu a afatinibu u pacientů ve 2. linii léčby pokročilého SCC prokázala delší dobu do progresu (2,6 vs. 1,9 měsíce; $p = 0,01$) i delší dobu OS (7,9 vs. 6,8 měsíce; $p = 0,007$) ve prospěch afatinibu [14]. Afatinib by tak v budoucnu mohl rozšířit terapeutické možnosti léčby SCC.

Závěr

Naše kazuistiky i dostupné literární údaje dokládají, že léčba erlotinibem může mít významný léčebný efekt také u pacientů se SCC. Erlotinib ve 2. a 3. linii protinádorové léčby SCC může být alternativou i u pacientů, u kterých nelze zahájit chemoterapii. V individuálních případech pak léčba erlotinibem může vést ke dlouhodobé stabilizaci onemocnění, a tím i k několikaletému přežívání pacientů.

Literatura

1. Dušek L, Májek O, Mužík J et al. Morfologie zhoubných nádorů průdušnice, průdušek a plic. In: Skříčková J, Kolek V (eds). *Základy moderní pneumoonkologie*. 1. vyd. Praha: Maxdorf 2012: 22–24.
2. Skříčková J, Tomišková M, Kaplanová J. Nemaleobuněčný karcinom plic. *Onkologická péče* 2008; 12(4): 5–9.
3. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol* 2003; 21(20): 3798–3807.
4. Robešová B. Molekulárně genetické vyšetření v diagnostice karcinomu plic. In: Skříčková J, Kolek V (eds). *Základy moderní pneumoonkologie*. 1. vyd. Praha: Maxdorf 2012: 87–95.
5. Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. Genetic changes in squamous cell lung cancer: a review. *J Thorac Oncol* 2012; 7(5): 924–933. doi: 10.1097/JTO.0b013e31824cc334.
6. Skříčková J, Jakubíková L, Kadlec B. Biologická léčba nemaleobuněčného karcinomu plic. In: Skříčková J, Kolek V

(eds). *Základy moderní pneumoonkologie*. 1. vyd. Praha: Maxdorf 2012: 235–254.

7. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 300–308. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70385-0.
8. Paik PK, Varghese AM, Sima CS et al. Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. *Mol Cancer Ther* 2012; 11(11): 2535–2540. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0163.
9. Sette G, Salvati V, Mottolese M et al. Tyr1068-phosphorylated epidermal growth factor receptor (EGFR) predicts cancer stem cell targeting by erlotinib in preclinical models of wild-type EGFR lung cancer. *Cell Death Dis* 2015; 6(8): e1850. doi:10.1038/cddis.2015.217.
10. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311(7010): 899–909.
11. Favaretto AG, Pasello G, Magro C. Second and third line treatment in advanced non-small cell lung cancer. *Discov Med* 2009; 8(43): 204–209.
12. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111(6): 1710–1717.
13. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123–132.
14. Soria JC, Felip E, Cobo M et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(8): 897–907. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00006-6.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 14. 3. 2017 ve FN Motol naleznete na www.linkos.cz.

PRVNÍ

INHIBITOR
CDK 4/6
SCHVÁLENÝ
K LÉČBĚ mBC^{1,2}

SPOLEČNĚ MĚNÍME VYHLÍDKY

Přípravek IBRANCE® v kombinaci s letrozolem je **průlomovou terapií u nepředléčených pacientek** s mBC a ve studii prokázal **> 2 roky mPFS.**^{*1}

V kombinaci s fulvestrantem **přináší vyšší účinnost i pacientkám, které byly již dříve léčeny endokrinní terapií.**^{*1}

Přípravek IBRANCE® je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického HR+/HER2- karcinomu prsu:¹

- v kombinaci s AI
- v kombinaci s fulvestrantem u pacientek, které podstoupily předcházející ET

U pre- a peri-menopauzálních pacientek by měla být ET kombinována s agonistou LHRH

^{*} Na základě výsledků randomizovaného klinického hodnocení fáze III.

AI = inhibitor aromatázy, ET = endokrinní terapie, HR+/HER2- = pozitivní pro hormonální receptor, negativní pro receptor lidského epidermálního růstového faktoru, LHRH = hormon uvolňující luteinizační hormon, mBC = metastatický karcinom prsu, mPFS = medián přežití bez progresu, CDK 4/6 = cyklin dependentní kinázy 4/6.

Literatura: 1. IBRANCE® – Souhrn údajů o přípravku (SPC), 2. McCain J. P&T. 2015;40(8):511-520.

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

Zkrácená informace o přípravku IBRANCE® 125 mg, 100 mg, 75 mg tvrdé tobolky

Složení – léčivá látka: palbociklibu odpovídající 125 mg, 100 mg, 75 mg palbociklibu v jedné tvrdé tobolce; a další pomocné látky. **Indikace:** Přípravek Ibrance je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2) a to v kombinaci s inhibitory aromatázy, nebo v kombinaci s fulvestrantem u žen, které předtím užívaly hormonální léčbu. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená dávka je 125 mg palbociklibu jednou denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů následovaná 7denní přestávkou v léčbě (režim 3/1), což představuje kompletní cyklus 28 dnů. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je přípustné snížení dávky na 100 mg nebo 75 mg jednou denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. **Zvláštní upozornění:** U pre/perimenopauzálních žen, kterým je podáván přípravek Ibrance v kombinaci s inhibitory aromatázy, je nutná ablace ovarií nebo suprese agonistou LHRH. Palbociklib v kombinaci s fulvestrantem byl u pre/perimenopauzálních žen sledován pouze při současném podání LHRH agonisty. Přípravek Ibrance nesmí být podáván pacientům s viscerální krizí. U pacientů s neutropenií stupně 3 nebo 4 se doporučuje přerušit podávání dávky, snížení dávky nebo odložení zahájení léčebných cyklů. Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky a příznaky infekce, a léčit je vhodným způsobem. Podávat s opatrností u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. Vyhnout se souběžnému podávání se silnými induktory/inhibitory CYP3A. **Interakce:** silné inhibitory/induktory CYP3A. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Pacienti ve fertilním věku musí během užívání přípravku IBRANCE používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. U zvířat prokázána reprodukční toxicita. Není známo, zda se palbociklib vylučuje do lidského mateřského mléka, kojení má být během léčby přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Má minimální vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobovat únavu, proto je nutná zvýšená opatrnost. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně hlášenými u 20 % pacientů byly neutropenie, infekce, leukopenie, únava, nauzea, stomatitida, anémie, alopecie a průjem. **Předávkování:** Může se objevit jak gastrointestinální toxicita (např. nauzea, zvracení), tak i hematologická toxicita (např. neutropenie) a je třeba poskytnout obecnou podpůrnou léčbu. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** Papírová krabička se 3 blistry (1 blister obsahuje 7 tvrdých tobolek nebo 21 tvrdých tobolek v HDPE lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/16/1147/001-006. **Datum poslední revize textu:** 9. 11. 2016. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku.

Souhrnné informace o přípravku jsou k dispozici na adrese:

Pfizer PFE, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, tel.: 283 004 111, fax: 251 610 270, www.pfizer.cz.