

Karcinom prsů

Speciál
2022

Čas centralizace

prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA

Epidemiologie karcinomu prsu

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Prediktivní biomarkery u karcinomu prsu – současný stav a výhled do (bližší i vzdálenější) budoucnosti

prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.

Adjuvantní radioterapie časného karcinomu prsu – „jiný pohled“

doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA

HER2 pozitivní karcinom prsu: současná praxe a pohled do budoucna

MUDr. Marta Krásenská | prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

Metastatický triple negativní karcinom prsu: léčebný algoritmus a nové terapeutické možnosti

MUDr. Miloš Holánek, Ph.D.

Další možnosti léčby a zlepšení péče o pacienty s karcinodem prsu – výhledy do budoucna

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

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

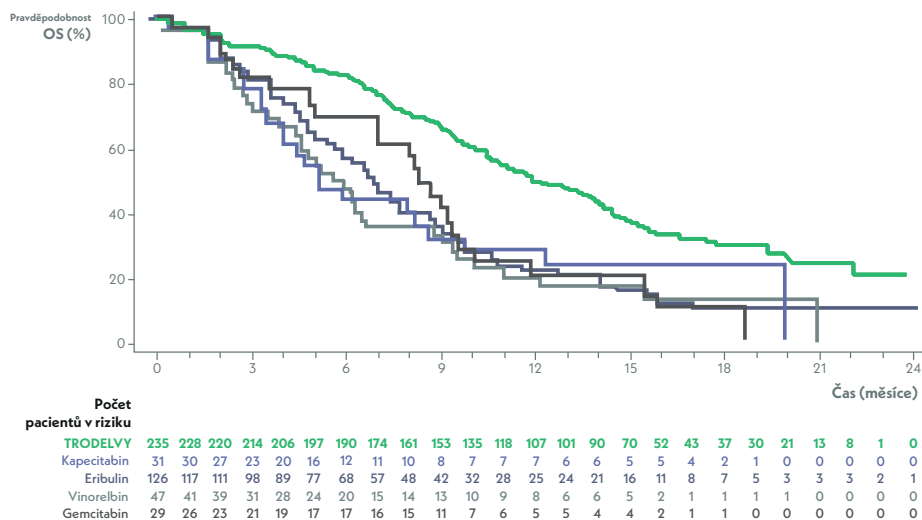
TRODELVY[®] ▼
sacituzumab govitekan
200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Přežití prodlouženo

Přípravek TRODELVY prokázal lepší výsledky ve srovnání s chemoterapií, bez ohledu na zvolenou chemoterapii²

OS při jednotlivých chemoterapiích²



Medián OS

(95 % CI)

TRODELVY (n=235)	12,1 měsíce (10,7–14,0)
Kapecitabin (n=31)	5,2 měsíce (3,5–8,6)
Eribulin (n=126)	6,9 měsíce (5,8–7,8)
Vinorelbín (n=47)	5,9 měsíce (4,5–6,7)
Gemcitabin (n=29)	8,4 měsíce (5,0–9,6)

ADC, konjugát protilátka léčivo; OS, celkové přežití; Trop-2, trofoblastický povrchový antigen 2.

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

Trodelvy ▼ ZKRACENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU. **Název:** Trodelvy 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje sacituzumab govitecanum 200 mg. **Indikace:** Přípravek Trodelvy je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekvalitním nebo metastazujícím triple-negativním karcinomem prsu (mTNBC), kteří podstoupili dvě nebo více předchozích systémových terapií, z nichž alespoň jedna byla na pokročilé onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Trodelvy musí být podáván pacientům pouze zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s použitím protinádorové léčby a v prostředí s dostupným kompletním vybavením pro resuscitaci. Doporučená dávka sacituzumab govitekanu je 10 mg/kg tělesné hmotnosti podávaných ve formě intravenózní infuze jednou týdně 1. den a 8. den 21denních léčebných cyklů. V léčbě je nutné pokračovat až do progresse onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Před každou dávkou sacituzumab govitekanu se doporučuje léčba k prevenci reakcí na infuze a prevenci nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií. **Starší pacienti:** U pacientů ve věku \geq 65 let není nutná úprava dávkování. **Porucha funkce jater:** Při podávání sacituzumab govitekanu pacientům s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava výchozí dávky. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebyla bezpečnost sacituzumab govitekanu stanovena. Sacituzumab govitekan nebyl studován u pacientů se sérovým bilirubinem $>$ 1,5 ULN nebo AST nebo ALT $>$ 3 ULN u pacientů bez jaterních metastáz nebo AST nebo ALT $>$ 5 ULN u pacientů s jaterními metastázami. U těchto pacientů je nutné se vyhnout používání sacituzumab govitekanu. **Porucha funkce ledvin:** Při podávání sacituzumab govitekanu pacientům s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava výchozí dávky. Sacituzumab govitekan nebyl studován u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem onemocnění ledvin. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost sacituzumab govitekanu u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly stanoveny. Sacituzumab govitekan je určen pouze k intravenóznímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Neutropenie:** Sacituzumab govitekan může způsobit závažnou nebo život ohrožující neutropenii. Přípravek nemá být podáván v případě, že absolutní počet neutrofilů je nižší než 1500/mm³ v den 1 jakéhokoliv cyklu nebo v případě, že absolutní počet neutrofilů je nižší než 1000/mm³ v den 8 jakéhokoliv cyklu. Během léčby se doporučuje sledovat krevní obraz pacientů. Může být nutná léčba faktorem stimulujícím kolonie granulocytů a úprava dávky. Přípravek nemá být podáván v případě febrilní neutropenie. **Průjem:** Sacituzumab govitekan může způsobit závažný průjem a nemá být podáván v případě výskytu průjmu stupně 3–4 v době plánované léčby a léčba má pokračovat teprve po zlepšení na s stupně 1. **Hypersenzitivita:** Sacituzumab govitekan může způsobit závažnou nebo život ohrožující hypersenzitivitu, proto je podávání přípravku u pacientů s prokázanou hypersenzitivitou kontraindikováno. U pacientů, kterým je podáván sacituzumab govitekan se před infuzí doporučuje premedikace, včetně antipyretik, H1 a H2 blokátorů nebo kortikosteroidů. Pacienti je nutné pečlivě sledovat z hlediska reakce spojené s infuzí během a nejméně 30 minut po dokončení každé infuze. Pokud se u pacienta objeví reakce spojená s infuzí je nutné infuzi zpomalit nebo trvale ukončit. **Nauzea a zvracení:** Sacituzumab govitekan je emetogenní. Jako prevence nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií se doporučuje antiemetická preventivní léčba dvěma nebo třemi léčivými přípravky. Přípravek nemá být podáván v případě nauzey stupně 3 nebo zvracení stupně 3–4 v době plánované podávání léčby a léčba má pokračovat pouze s dalšími podpůrnými opatřeními po zlepšení na s stupně 1. Všichni pacienti mají rovněž dostat léčivé přípravky k domácímu použití, s jasnými pokyny pro prevenci a léčbu nauzey a zvracení. **Použití u pacientů se sníženou aktivitou UGT1A1:** U jednotlivců, kteří jsou homozygoty pro alelu UGT1A1*28, existuje potenciálně zvýšené riziko neutropenie, febrilní neutropenie a anémie a může u nich hrozit zvýšené riziko jiných nežádoucích účinků po zahájení léčby sacituzumab govitekanem. Je nutné pozorně sledovat pacienty s prokázanou sníženou aktivitou UGT1A1 s ohledem na nežádoucí účinky. Pokud není stav UGT1A1 znám, není nutné provádět žádné testy, protože léčba nežádoucích účinků včetně doporučené úpravy dávky bude u všech pacientů stejná. **Embryofetální toxicita:** Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku je nutné informovat o případném riziku pro plod, protože podání sacituzumab govitekanu může způsobit teratogenitu a/nebo embryofetální letalitu. Před zahájením podávání je nutné u žen ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné. **Sodík:** Přípravek Trodelvy je podáván v roztoku obsahujícím sodík a je nutné vzít to v úvahu v souvislosti s celkovým příjmem sodíku pacientem ze všech zdrojů během dne. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Očekává se, že inhibitory nebo indukory UGT1A1 zvýší, resp. sníží expozici SN-38. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Pacienti s partnerkami ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání sacituzumab govitekanu těhotným ženám nejsou k dispozici. Nicméně na základě mechanismu účinku může sacituzumab govitekan působit při podání během těhotenství teratogenitu a/nebo embryofetální letalitu. Sacituzumab govitekan nemá být používán během těhotenství, pokud klinický stav nevyžaduje léčbu. Není známo, zda se sacituzumab govitekan nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojení/novorozence nelze vyloučit. Na základě zjištění u zvířat může sacituzumab govitekan poškozovat fertilitu u žen ve fertilním věku. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Trodelvy má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Hlavní nežádoucí účinky:** Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří: průjem, nauzea, neutropenie, únava, alopecie, anémie, zvracení, zácpa, snížená chuť k jídlu, kašel a bolest břicha. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky jsou febrilní neutropenie a průjem. Podrobnosti o nežádoucích účincích viz plná verze SPC. **Předávkování:** V případě předávkování je nutné pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky či příznaky nežádoucích účinků, závažné neutropenie a zahájit vhodnou léčbu. **Uchovávání: Prášek pro koncentrát:** v chladničce (2 °C – 8 °C). **Rekonstituovaný roztok:** nutné použít okamžitě k přípravě naředěného infuzního roztoku. Pokud není roztok použit okamžitě, lze infuzní vak obsahující naředěný roztok uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) nejvýše po dobu 24 hodin, chráněný před světlem. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Přípravek Trodelvy je cytotoxický léčivý přípravek. Je nutné postupovat v souladu se zvláštními požadavky pro zacházení s přípravkem a jeho likvidaci. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irsko **Registrační číslo:** EU/1/21/1592/001. **Datum revize textu:** 07/2022. **Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku.**

Literatura: 1. SPC TRODELVY. 2. O'Shaughnessy J, et al. Poster. ASCO [virtual meeting]. 2021 (Poster 1077).

Editorial



Čas centralizace

Před sedmi lety zemřel italský onkolog a „padre dell'oncologia italiana e milanese“ Gianni Bonadonna. Stal se světoznámým sestavením léčebných schémat pro léčbu karcinomu prsu a paliativní léčby Hodgkinova lymfomu. Při čtení skvělých článků kolegů a přátel jednoho napadne, kolik informací měl ve své době a jak informace zpracovával. Zůstaneme-li u jeho hvězdné diagnózy karcinomu prsu, pak asi tak dvacetkrát méně, než máme my k dispozici dnes. Jen co se změnilo za posledních sedm let od smrti zakladatele moderní onkologie u karcinomu prsu.

Genetické profilování významně transformuje diagnostiku a léčbu onkologických onemocnění. Máme k dispozici léčbu cílenou na genomové změny, kdy první a dodnes opečovávanou vlaštvou byl v roce 1998 trastuzumab. Nevím, jaké banální překážky Gianni Bonadonna překonával v Istituto Nazionale dei Tumori di Milano či při své práci ve Spojených státech amerických, které kazily výsledky jeho práce, vím však, jaké kazí výsledky naší práce. Přes veškerý pokrok v diagnostických a zejména léčebných možnostech nám naše léčebné výsledky kazí jeden stále omílaný problém – nefungující centralizace péče o onkologicky nemocné.

Jeden příklad, který vy všichni znáte ze své klinické praxe. Navštívila mne mladá, 40letá žena, pocházející z míst, kde často sedím na posedu a kde je moje profese obecně známa. Nahmatala si bulk v prsu, obrátila se na svého praktika a ten ji poslal na mamografické a sonografické vyšetření do města ne o mnoho většího, kde sama žije. Mamografie prokázala kalcifikace a byla objednána diagnostikem k punkci s tím, že bioptický vzorek bude zaslán do Plzně. Před pomalu čtyřmi týdny byla punkce provedena a nemocná dosud nemá v rukou výsledek a shání jej u mne v ambulanci, vždyť přece také sedím v Plzni. V Plzni stačí jeden telefonát a dostávám histologii v zaheslovaném souboru, kde je mimo jiné MIB1 70 %. Jedná se o multilokulární nádorový proces, je indikována neoadjuvantní léčba, nemocná kontruje, že až bude ta histologie, má již termín operace...

Máme dnes významné možnosti léčby hormonálně senzitivního karcinomu prsu, CDK4/6 inhibitory se dostaly do postavení adjuvantní léčby, a mají šanci tak zvýšit počty vyléčených. Máme

možnost léčit neoadjuvantně kombinovanou anti-HER2 terapií a dle protinádorové odpovědi dále modifikovat následnou adjuvantní léčbu. Konjugáty, kombinace ltvitého nosiče a účinné látky, procházejí vítězně klinickými studiemi do klinické praxe a zcela smazávají původně nepříznivou prognózu HER2 pozitivního nádoru. Konečně jsme se dostali i k účinné léčbě triple negativního karcinomu prsu s jeho neblahou prognózou. U karcinomu ledvin se imunoterapie jasně dostala do první linie léčby pokročilého onemocnění a zcela vytlačila tyrosinkinázové inhibitory v této linii v monoterapii.

U prostatického karcinomu jsme se naučili nejen ovlivnit metastatické onemocnění, ale u nemestatického kastračně rezistentního karcinomu odsunout vznik metastáz, tedy okamžik významného zhoršení a ohrožení života nemocných. Nemocní s nádory močového měchýře vzhledem k mediánu věku velmi špatně tolerovali chemoterapii, moderní imunoterapie nabízí významně lepší léčebné výsledky u pokročilého onemocnění a lepší toleranci. U kolorektálního karcinomu je vyšetření mutačního stavu onkogenů *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, mikrosatelitní instability nutnou podmínkou stanovení strategie léčby.

Léčba nemalobuněčného plicního karcinomu se pak bez imunoterapie již vůbec neobejde a po vyloučení driver mutací se stává pilířem léčby tohoto onemocnění.

Se vším pak souvisí tolerance léčby a podpůrná terapie. Vedlejší účinky, zejména imunoterapie, jsou časté a velmi pestré, adekvátně na ně může zareagovat pouze lékař s odpovídající zkušeností z léčby většího počtu nemocných.

A jsme opět na začátku problému. Centralizujeme, centralizujeme, centralizujeme, jen tak budou moci naši nemocní významně profitovat z terapie, kterou jim moderní léčba nabízí.

Přeji příjemný podzim a ať se daří zúročit všechny vědomosti, jichž se nám dostalo...

prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA
přednosta Onkologické a radioterapeutické kliniky
FN a LF UK v Plzni

Obsah

karcinom prsu

- 3 editorial**
Jindřich Fínek
- 6 Tomáš Büchler**
Epidemiologie karcinomu prsu
- 9 Aleš Ryška**
Prediktivní biomarkery u karcinomu prsu – současný stav a výhled do (bližší i vzdálenější) budoucnosti
- 12 Michal Vočka**
Význam genetických mutací u karcinomu prsu včetně indikací k testování
- 14 Josef Bárta**
Zobrazovací metody v diagnostice karcinomu prsu
- 17 Jan Žatecký**
Personalizace chirurgické léčby karcinomu prsu
- 20 Matěj Patzelt | Lucie Zárubová | Michaela Večeřová**
Plastický chirurg jako člen onkotýmu pro karcinom prsu
- 23 Renata Soumarová**
Adjuvantní radioterapie časného karcinomu prsu – „jiný pohled“
- 25 Adam Paulík**
Adjuvantní a neoadjuvantní léčba časného HER pozitivního karcinomu prsu. Specifika léčby HER2 pozitivního / HR pozitivního karcinomu prsu
- 30 Marta Krásenská | Marek Svoboda**
HER2 pozitivní karcinom prsu: současná praxe a pohled do budoucna
- 34 Vlastimila Čmejlová**
Adjuvantní hormonální terapie časného karcinomu prsu 2022
- 37 Markéta Palácová**
Aktuální možnosti léčby HR pozitivního / HER2 negativního metastatického karcinomu prsu
- 42 Zuzana Bielčíková**
Současný pohled na časný triple negativní karcinom prsu
- 46 Miloš Holánek**
Metastatický triple negativní karcinom prsu: léčebný algoritmus a nové terapeutické možnosti
- 50 Petra Tesařová**
Další možnosti léčby a zlepšení péče o pacienty s karcinomem prsu – výhledy do budoucna

ACTA MEDICINAE 11. ročník, Speciál 2022 Karcinom prsu, MK ČR E 20738, ISSN 1805-398X, www.actamedicinae.cz **Redakce** ACTA MEDICINAE, V Olšínách 2300/75, 100 00 Praha 10 | Mgr. Dana Frantálová (šéfredaktorka, frantalova@actamedicinae.cz), Květoslava Ledvinová (office manager, personální inzerce, redakce@actamedicinae.cz) **Redakční rada** prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc. | doc. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D. | MUDr. Ivana Čierná-Peterová | prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D. | prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc. | doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D. | MUDr. Božetěch Jurenka | doc. MUDr. Pavel Kohout, Ph.D. | MUDr. Leona Koubková | prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc. | prof. MUDr. Robert Lischke, Ph.D. | prof. MUDr. Petr Neužil, CSc. | prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. | prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc. | MUDr. Zdena Staňková | prof. MUDr. Jindřich Špínar, CSc. | prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc. | prof. MUDr. Marek Trněný, CSc. | prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc. | doc. MUDr. Michal Zikán, Ph.D. **Grafická úprava, sazba** LM ateliér, s. r. o. **Jazykové korektury** Mgr. Pavlína Zelníčková, Ing. Martina Mojzesová **Tisk** Tiskárna Helbich, a.s. **Inzerce** Andrea Balonová (business director, balonova@actamedicinae.cz, tel.: +420 608 280 892), Jitka Peterková (project manager, peterkova@actamedicinae.cz, tel.: +420 777 979 252) **Produkce** Jana Otčenášková (otcenaskova@eramedia.cz, tel.: +420 731 507 093) **Vydává** ERA Média, s.r.o., IČO: 26947757, Chleborádova 69/22, 619 00 Brno, tel.: +420 530 500 801, fax: +420 541 219 278 **Datum vydání** 4. 10. 2022 **Upozornění** Periodikum ani jeho části nesmějí být publikovány ani šířeny jakýmkoli způsobem a v jakékoli podobě bez výslovného svolení vydavatele. Vydavatel neodpovídá za obsah zveřejněné inzerce a reklamy. Za obsah článků odpovídá autor. Vydavatel získává otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k užití.

PHESGO® je první subkutánní léčba dvěma protilátkami v jedné dávce u HER2 pozitivního karcinomu prsu^{1,2}

- ▶ Snadná aplikace během ~ 5 minut^{* 1,2}
- ▶ Výrazně zkrácená doba podání a následného sledování pacienta¹⁻³
- ▶ Rychlé a pohodlné podání pro pacienty^{1,4}

* ~ 5 minut odpovídá času podání pro udržovací dávku.
Nasycovací dávka je ~ 8 minut.

PHESGO® 
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB

Zkrácená informace o přípravku • Phesgo 1200mg / 600 mg injekční roztok. Registrační číslo: EU/1/20/1497/001. **Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok.** Registrační číslo: EU/1/20/1497/002. **Účinná látka:** pertuzumabem a trastuzumabem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Indikace:** Časný karcinom prsu: Přípravek Phesgo je indikován k použití v kombinaci s chemoterapií: k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-positivním, lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy; k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-positivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy. **Metastazující karcinom prsu:** Přípravek Phesgo je indikován k použití v kombinaci s docetaxelem u dospělých pacientů s HER2-positivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podávaného přípravku a číslo šarže. Pacienti léčení v současnosti intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem mohou být převedeni na přípravek PHESGO (a naopak). Při použití léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně pertuzumabu a trastuzumabu, byl hlášen pokles ejection frakce levé srdeční komory (LVEF). Pacienti po předchozí léčbě antracykliny nebo po předchozí radioterapii hrudníku mohou mít zvýšené riziko poklesu LVEF. Přípravek Phesgo nebyl studován u pacientů s hodnotou LVEF <55 % (časný karcinom prsu) nebo <50 % (metastazující karcinom prsu) před léčbou, s anamnézou městnavého srdečního selhání; s poruchami, které mohou negativně ovlivnit činnost levé srdeční komory, jako jsou nekompenzovaná hypertenze, nedávný infarkt myokardu, těžká srdeční arytmie vyžadující léčbu nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinům odpovídající >360 mg/m² doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu; dále nebyl studován u pacientů s poklesem ejection frakce levé srdeční komory na <50 % během předchozí adjuvantní léčby trastuzumabem. LVEF má být kontrolována před zahájením léčby přípravkem Phesgo a v pravidelných intervalech během léčby. Při poklesu LVEF má být postupováno dle doporučení v Souhrnu údajů o přípravku. Podání přípravku Phesgo bylo spojeno s reakcemi souvisejícími s injekcí definovanými jako jakákoliv systémová reakce s příznaky, mezi které patří horečka, třesavka, zimnice a bolest hlavy. Při léčbě pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií byly zjištěny i těžké hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe a fatálních příhod. Je třeba mít k okamžité dispozici přípravky k léčbě takových reakcí a vybavení pro akutní péči. Pacienti léčení přípravkem Phesgo v kombinaci s taxanem mají zvýšené riziko febrilní neutropenie. Přípravek Phesgo může vyvolat těžký průjem. Při užívání trastuzumabu po uvedení na trh byly hlášeny těžké plicní příhody, dále byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **Klinicky významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. V předchozích studiích s intravenózním podáním obou účinných látek nebyly zjištěny žádné známky jakékoli farmakokinetické interakce mezi pertuzumabem a trastuzumabem, docetaxelem nebo dalšími cytostatiky. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími (> 30 % nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených přípravkem Phesgo nebo intravenózním pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií byly alopecie, průjem, nauzea, anémie, astenie a bolest kloubů; dále nejčastějšími závažnými nežádoucími příhodami (≥ 1 %) byly febrilní neutropenie, srdeční selhání, pyrexie, neutropenie, neutropenická sepsis, pokles počtu neutrofilů a pneumonie. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Phesgo se podává pouze subkutánní injekcí. Místo vpichu je třeba volit střídavě pouze na levém a na pravém stehnu. Doporučená nasycovací dávka je 1 200 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu aplikovaná po dobu 8 min s následným sledováním po dobu 30 min následovaná udržovací dávkou (každé 3 týdny) 600 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu aplikovanou po dobu 5 minut a s následným sledováním po dobu 15 minut. Při podávání pacientům léčeným taxanem má být přípravek Phesgo podán před taxanem. Při podávání pacientům léčeným režimem s antracykliny má být přípravek Phesgo podán až po dokončení celého režimu s antracyklinem. **Metastazující karcinom prsu:** Přípravek Phesgo má být podáván v kombinaci s docetaxelem. Léčba přípravkem Phesgo může pokračovat do progresse nemoci nebo do nepříjatelné toxicity i po ukončení léčby docetaxelem. **Časný karcinom prsu:** Při neoadjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván ve třech až šesti cyklech v kombinaci s chemoterapií; při adjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván po dobu celkem jednoho roku (až 18 cyklů nebo do recidivy onemocnění nebo nepříjatelné toxicity podle toho, co nastane dříve) jako součást kompletního režimu léčby časného karcinomu prsu bez ohledu na termín operace. Součástí léčby má být standardní chemoterapie obsahující antracykliny a/nebo taxany. Léčba přípravkem Phesgo má být zahájena v den 1 prvního cyklu s taxanem a v podávání se má pokračovat i v případě ukončení chemoterapie. Při převedení z intravenózní aplikace pertuzumabu a trastuzumabu na přípravek Phesgo je třeba postupovat dle doporučení v Souhrnu údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** Phesgo 1 200 mg/600 mg – jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabem 1 200 mg a trastuzumabem 600 mg v 15 ml roztoku. Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok – jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabem 600 mg a trastuzumabem 600 mg v 10 ml roztoku. **Podmínky uchování:** Přípravek je nutné uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C), chránit před mrazem a světlem. Léčivý přípravek natežený z injekční lahvičky do injekční stříkačky je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 28 dnů při teplotě od 2 °C do 8 °C v temnu a po dobu 24 hodin při okolní teplotě (maximálně 30 °C) v rozptýleném denním světle. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek Phesgo použit okamžitě, protože neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační látku. Nemí použít okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C, pokud příprava injekční stříkačky a natežení přípravku do injekční stříkačky neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Datum poslední revize textu:** 13.1.2022. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek má k 1. 3. 2022 stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikacích HER2-positivního metastazujícího karcinomu prsu a adjuvantní léčby HER2-positivního časného karcinomu prsu. Další informace naleznete na www.sukl.cz. **Varování pro těhotné a potenciálně těhotné ženy:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Phesgo a 7 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Používání přípravku Phesgo se nedoporučuje během těhotenství, pokud možný přínos, pokud možný přínos, pro matku nepřevyšuje možné riziko pro plod. Pacientky, které otěhotní, je třeba poučit o možnosti poškození plodu. V případě léčby těhotné pacientky přípravkem Phesgo nebo otěhotnělé pacientky během léčby přípravkem Phesgo nebo do 7 měsíců od poslední dávky přípravku Phesgo je žádoucí, aby pacientku pečlivě sledoval multidisciplinární tým. Jestliže byl přípravek Phesgo užíván během těhotenství nebo pacientka během léčby nebo 7 měsíců od poslední dávky otěhotněla, je nutné bezprostředně ohlásit expozici na Roche linku +420 602 298 181. Budou požadovány další informace v souvislosti s expozicí přípravku Phesgo během těhotenství a dále v prvním roce života kojenče. To umožní společností Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku Phesgo a poskytovat náležitě informace zdravotnickým orgánům, poskytovatelům zdravotnické péče a pacientům. **Další informace o přípravku** získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Phesgo nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/mahlasit-nezadouci-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Phesgo, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Reference: 1. SPC Phesgo, 13. 1. 2022. 2. SPC Perjeta, 9. 12. 2021. 3. SPC Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, Herceptin, 20.8.2021. 4. Tan AR et al. The Lancet Oncology, 2021.22(1): p. 85-97. | 186 00 Praha 8, tel: +420 220 383 111, www.roche.cz

M-CZ-00001813



Epidemiologie karcinomu prsu

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D. Onkologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Souhrn: Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem žen ve vyspělých zemích včetně České republiky. Po desetiletích růstu dochází v posledních letech ke stabilizaci incidence, přičemž mortalita má klesající tendenci. Příčinou je zlepšení včasné diagnostiky díky populačnímu screeningu a pokrokům v léčbě. Rizikové faktory jsou dány hereditou, prostředím a životostí. Nejvíce poznatků máme o epidemiologii karcinomu prsu s pozitivitou hormonálních receptorů bez exprese HER2. Přibývají však i data o rizikových faktorech méně častých typů karcinomu prsu, jako jsou triple negativní nádory a karcinom prsu mužů.

Klíčová slova: karcinom prsu, rizikové faktory, incidence, mortalita, estrogenní receptory, HER2

Karcinom prsu je nejčastějším nádorem žen ve vyspělých zemích včetně ČR. Podle posledních údajů, které byly publikovány pro rok 2020, je incidence invazivního karcinomu prsu v ČR 7 086 případů (130,6 případů / 100 000 žen). Kromě toho bylo zjištěno 520 případů karcinomu prsu *in situ*. ČR má 19. nejvyšší incidenci karcinomu prsu na světě, přičemž na první příčce je Belgie (incidence 178,8 na 100 tisíc žen), následovaná Dánskem a Francií [1].

Zajímavé je, že v přibližně 16 % případů se jedná o nádor diagnostikovaný u pacientek, u nichž byl již nějaký zhoubný nádor zjištěn předtím (tedy následný primární zhoubný novotvar). Prevalence karcinomu prsu u žen trvale roste a ke konci roku 2018 činila 88 059 žen, což odpovídá nárůstu o 50 % za deset let [2]. Medián věku v době diagnózy je přibližně 58 let.

V posledních letech zaznamenáváme stabilizaci až mírný pokles výskytu karcinomu prsu po mnoha desetiletích růstu. I mortalita má klesající tendenci, v roce 2020 bylo hlášeno 1 710 úmrtí (31,5 úmrtí / 100 000 žen). Hlavní příčinou poklesu mortality je zlepšení včasné diagnostiky zavedením populačního screeningu a pokroky v terapii.

Díky vyšší účasti cílové populace žen v mamárním screeningu (asi 60–65 %) dochází k nárůstu podílu časných stadií karcinomu prsu (stadium I a II) na úkor stadií pokročilých (stadium III a IV). V roce 2020 bylo až 77 % nádorů diagnostikováno ve stadiu I a II, 16 % ve stadiu III a 8,4 % ve stadiu IV (u 7,2 % nebylo stanoveno stadium). Nejvíce žen je diagnostikovaných mezi 60. a 75. rokem života a asi 35 % pacientek je mladších než 60 let [1]. Regionální rozdíly v ČR jsou pro karcinom prsu relativně nevýznamné ve srovnání s některými jinými typy nádorů (například karcinomy ledviny nebo kolorekta).

Rizikové faktory karcinomu prsu

Přehled rizikových faktorů karcinomu prsu a jejich význam vyjádřený jako relativní riziko (RR) je uveden v tab. 1 [4, 5]. Protektivním faktorem je obvykle opak uvedeného rizikového faktoru.

Z hlediska prevence je užitečné rozdělit rizikové faktory karcinomu prsu na modifikovatelné a nemodifikovatelné. U nemodifikovatelných rizikových faktorů se lze snažit o identifikaci rizikové populace a včasný záchyt onemocnění v rámci programu preventivního sledování. U žen s geneticky podmíněným rizikem lze zvážit profylaktickou bilaterální mastektomii a adnexektomii.

Edukací lze ovlivnit faktory, jako jsou absence laktace, obezita, nedostatek tělesné aktivity, nadměrná konzumace alkoholu

a kouření. Mezi modifikovatelné rizikové faktory související s nadměrnou expozicí pohlavním hormonům patří postmenopauzální hormonální substituční léčba. Naopak za prakticky neovlivnitelné lze považovat faktory související s paritou a věkem v době první gravidity – ty jsou silně sociálně podmíněné a těžko modifikovatelné zdravotnickou edukací.

Nejčastějším typem karcinomu prsu je invazivní NST (no special type, předtím duktální) karcinom, který tvoří asi 70 % všech případů. Invazivní lobulární karcinom reprezentuje 10–20 % všech karcinomů prsu. Ostatní méně obvyklé typy invazivního karcinomu tvoří asi 10 %. Procento triple negativních karcinomů prsu u nás je asi 15 %, podobný je podíl pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu. Rizikové faktory se pro tyto podtypy karcinomu prsu liší a „klasické“ rizikové faktory platí především pro karcinomy s expresí hormonálních receptorů (HR+) a bez exprese HER2 (tab. 1).

Molekulární podtypy karcinomu prsu

Podle molekulární klasifikace je nejčastějším typem karcinomu prsu u postmenopauzálních bílých žen typ luminal A, který představuje 67 % všech karcinomů prsu v této populaci. U premenopauzálních bílých žen je jeho podíl přibližně 57 %. U afroamerických žen je procento nádorů typu luminal A 55 % v postmenopauze a 40 % v premenopauze. Výskyt nádoru typu luminal B je přibližně 11 %. Medián prevalence terapeuticky důležité mutace *PIK3CA* u HR+ HER2– karcinomů je asi 36 %.

Asi 12–20 % všech karcinomů prsu nadměrně exprimuje protein HER2. HER2+ nádory nevykazují souvislost s věkem či rasou.

Basal-like karcinomy prsu se ve srovnání s HR+ nádory častěji vyskytují u premenopauzálních a afroamerických žen. Téměř 20 % žen s TNBC má mutaci *BRCA*, zejména *BRCA 1* [6].

Zajímavá a ne úplně vysvětlená je měnící se incidence jednotlivých molekulárních typů karcinomu prsu. Mezi lety 2010 a 2016 se zvýšila incidence karcinomu prsu typu luminal A a zejména luminal B. Zvyšuje se podíl HER2+ nádorů u bílých mladších žen. Výskyt triple negativního karcinomu prsu se snížil u nehispanšských bílých žen středního věku a Afroameričanek [7].

Triple negativní karcinom prsu

Triple negativní karcinom prsu je ve většině případů tzv. basal-like, exprimující keratiny 5 a 17, intergrin-B4, laminin a charakterizován vysokou expresí genů souvisejících s proliferací. Většina

Tabulka 1 Hlavní rizikové faktory karcinomu prsu. Upraveno podle [4, 5].

Rizikový faktor	Poznámka
Vysoké relativní riziko (RR ≥ 4)	
Ženské pohlaví	Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu je u žen asi 100násobně ve srovnání s muži.
Věk	Riziko karcinomu prsu u ženy ve věku 70 let je asi 10krát vyšší než u 30leté ženy.
Některé vrozené mutace (<i>BRCA 1</i> , <i>BRCA 2</i> , <i>CHEK2</i> , <i>PTEN</i> a další)	Celoživotní riziko karcinomu prsu je 55–65 % u nosiček mutace <i>BRCA 1</i> a 45–47 % u nosiček mutace <i>BRCA 2</i> . Mutace v genech <i>BRCA</i> se dědí autozomálně dominantním způsobem. Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu například u Cowdenova syndromu (mutace <i>PTEN</i>) je až 85 %. Celoživotní riziko u nosiček mutace <i>CHEK2</i> s výskytem karcinomu prsu v rodině je asi 25 %.
Lobulární karcinom <i>in situ</i> (LCIS)	Jedná se o prekancerózu (20–30 % případů LCIS bude progredovat do invazivního karcinomu) a zároveň rizikový faktor pro vznik kontralaterálního karcinomu prsu (vznikne asi u 15 % žen s LCIS).
Více prvostupňových příbuzných s karcinomem prsu	Riziko je pětinašobné, pokud jsou diagnostikováni dva příbuzní prvního stupně. Relativně často se jedná o rodiny s výskytem onkogenní germinální mutace.
Rodinná anamnéza ovariálního karcinomu vzniklého v mladém věku (věk < 50 let)	U vysokého počtu pacientek s karcinomem prsu vzniklým v mladším věku jsou přítomné onkogenní germinální mutace, nejčastěji <i>BRCA</i> .
Osobní anamnéza karcinomu prsu vzniklého v mladém věku (věk < 40 let)	U vysokého počtu pacientek s karcinomem prsu vzniklým v mladším věku jsou přítomny onkogenní germinální mutace, nejčastěji <i>BRCA</i> . Ty jsou spojeny s vysokým rizikem vzniku dalšího karcinomu prsu či jiných nádorů.
Atypická hyperplazie prsu (prokázána biopsií)	Kumulativní výskyt karcinomu prsu dosahuje 30 % po 25 letech sledování.
Velmi vysoká prsní denzita podle mamografie (> 50 %)	Ženy s denzními prsy mají zvýšené riziko úměrné stupni denzity, RR se zvyšuje z 1,79 u žen s mírně zvýšenou denzitou až po 4,64 u žen s velmi vysokou denzitou prsů.
Expozice ionizujícím záření před dosažením věku 30 let	Riziko závisí na dávce záření a věku v době expozice a je zvláště vysoké, pokud k expozici dojde během puberty. RR je až 22–40 při ozáření před dosažením 30 let věku. Jedná se hlavně o ženy po radioterapii pro hematologické malignity v dětství, adolescenci a mladém dospělém věku.
Středně zvýšené relativní riziko (RR 2–4)	
Vysoká postmenopauzální hladina endogenních estrogenů	Zvýšené hladiny několika pohlavních steroidů – například celkového estradiolu, volného estradiolu, estronu a estron sulfátu – jsou spojeny se zvýšeným rizikem karcinomu prsu.
První dokončené těhotenství po 35 letech věku a nuliparita	Ženy, které porodí před dosažením věku 20 let, mají poloviční riziko oproti nuliparám a ženám, které porodí po 35. roce života. Každý porod snižuje riziko vzniku karcinomu prsu o 7 %.
Jedna prvostupňová příbuzná s karcinomem prsu	Riziko karcinomu prsu je 2× vyšší u žen s prvostupňovou příbuznou s karcinomem prsu
Kombinovaná hormonální terapie (HT) (estrogen-progestin)	Kombinovaná HT vede k přibližně 26% nárůstu výskytu invazivního karcinomu prsu. Údaje o riziku karcinomu prsu u žen užívajících čistě estrogení léčbu nejsou jednoznačné.
Obezita	Obezita je spojena se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu (především ER pozitivního) u žen po menopauze (asi o 30 % ve srovnání s ženami s normální hmotností). Naopak u premenopauzálních žen je obezita spojena s nižším rizikem vzniku karcinomu prsu (především ER pozitivních). Obezita zhoršuje výsledek léčby onemocnění u žen všech věkových skupin.
Nedostatek tělesné aktivity	Intenzivní cvičení více než 4 hodiny týdně je spojeno se snížením rizika o 30–40 %. Příznivý efekt cvičení je nejvýraznější pro premenopauzální ženy s normální nebo nízkou tělesnou hmotností.
Mírně zvýšené relativní riziko (RR 1,1–2,0)	
Vysoká konzumace alkoholu	Riziko vzniku karcinomu prsu je zvýšeno asi o 30 % u žen, které konzumují čtyři alkoholické nápoje denně, ve srovnání se ženami s mírnou konzumací alkoholu.
Absence kojení	RR rakoviny prsu se snižuje přibližně o 4 % na každých 12 měsících kojení.
Časná menarche (věk < 12 let)	Ženy s menarche ve věku < 12 let mají o 20 % větší pravděpodobnost vývoje karcinomu prsu než ženy s menarche ve věku 14 let a více.
Výška > 160 cm	Riziko ER pozitivního karcinomu prsu roste s tělesnou výškou.
Vyšší socioekonomická třída	Riziko je vyšší pro ER+ karcinomy prsu.
Diabetes mellitus 2. typu	Diabetes mellitus zvyšuje riziko onemocnění karcinomem prsu a je spojen i s vyšší mortalitou na karcinom prsu po diagnóze. Diabetes mellitus v premenopauze zvyšuje riziko triple negativního karcinomu prsu.
Osobní anamnéza karcinomu prsu vzniklého ve věku > 40 let	Asi 5 procent žen dostane druhý karcinom prsu během 8 let od počáteční diagnózy. Do 25 let bude diagnostikován druhý karcinom prsu kumulativně u 14 % žen.
Osobní anamnéza karcinomu dělohy, vaječníků nebo tlustého střeva	Předpokládá se polygenová dědičnost nebo mutace s nízkou penetrancí mimo výše uvedené „silné“ onkogenní mutace.
Kouření tabáku	Nejvíce je zvýšeno riziko premenopauzálního karcinomu prsu. Kouření v mladém věku je obzvláště rizikové.

těchto nádorů nese mutace genu *p53*. Asi 20 % triple negativních karcinomů nevykazuje basal-like charakteristiky a dále se klasifikují na řadu vzácných podtypů. Z klinického hlediska je důležitá exprese ligandu receptoru programované buněčné smrti 1 (PD-L1), kterou nacházíme přibližně u 40 % triple negativních nádorů [8].

Prognóza triple negativního karcinomu prsu (triple-negative breast cancer, TNBC) je horší než u karcinomu prsu s expresí endokrinních receptorů (ER+). Publikace poukazují na odlišnosti rizikových faktorů oproti jiným typům karcinomu prsu. Riziko TNBC je vyšší u žen ve věku 40–50 let než u žen nad 60 let. Obzvláště vysoké riziko mají nosičky mutace *BRCA 1*. Riziko je rasově podmíněné – je vyšší u Afroameričanek a žen hispánského původu ve srovnání s bílými obyvatelkami USA [9, 10].

Riziko TNBC se snižuje při delším trvání kojení (30% redukce rizika při kojení déle než 1 rok), ale časná menarche, věk v době prvního těhotenství a nuliparita nejsou spojeny se zvýšeným rizikem TNBC [11]. Podle jiné studie dokonce ženy, které nikdy nerodily, měly o 40 % nižší riziko TNBC než ženy s dokončeným těhotenstvím [12]. Riziko TNBC je vyšší u žen s nízkým socioekonomickým statusem, v kontrastu s epidemiologií ER+ karcinomu prsu, kde je tomu přesně naopak. Obezita a tělesná inaktivita zvyšují riziko TNBC [13], diabetes mellitus v premenopauze také. Ženy, jejichž první karcinom byl negativní na hormonální receptory, mají vyšší riziko druhého primárního karcinomu prsu ve srovnání s pacientkami, jejichž první karcinom byl pozitivní na hormonální receptory.

HER2 pozitivní karcinom prsu

Ženy s HER2+ nádory jsou v průměru mladší. Oproti HER2– nádorům je zde menší spojitost s hormonální substituční léčbou. Některé hormonální faktory, které jsou spojené s celkově vyšším rizikem rakoviny prsu, pravděpodobně nezvyšují riziko karcinomu prsu se zvýšenou expresí HER2 (nuliparita, nižší počet dětí,

vyšší věk v době prvního porodu, časná menarche a pozdní menopauza) [14].

Karcinom prsu mužů

Karcinom prsu mužů je vzácná malignita, která představuje méně než 1 % všech rakovin u mužů a méně než 1 % všech případů karcinomu prsu.

Podíl HR+ karcinomu prsu u mužů dosahuje 90 % a je tedy vyšší než u žen.

Hlavními rizikovými faktory karcinomu prsu mužů jsou vrozené mutace a stavy vedoucí k hormonální nerovnováze, která vede k nadbytku estrogenu a nedostatku testosteronu.

Nejdůležitějším z genetických rizikových faktorů je mutace *BRCA 2*, která se v různých studiích zjistila u 4–40 % pacientů s karcinomem prsu, s nejvyšším podílem na Islandu. Muži s mutací *BRCA 2* mají přibližně 7% celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu, což je 80–100x víc než u běžné populace.

V rodinách s vysokým rizikem karcinomu prsu mužů je výskyt mutace *BRCA 2* přibližně 70 %, zatímco frekvence mutací *BRCA 1* dosahuje asi 15 %.

Další častou aberací u karcinomu prsu mužů je mutace *CHEK2*, genu kódujícího jednu z klíčových kináz buněčného cyklu.

Jakýkoli stav, který snižuje expozici androgenům nebo zvyšuje expozici estrogenu, je spojen se zvýšeným rizikem rakoviny prsu u mužů. Patří sem použití antiandrogenů a estrogenů při léčbě karcinomu prostaty nebo podávání estrogenu transsexuálům a Klinefelterův syndrom (karyotyp 47XXY), jehož nositelé mají nízkou koncentraci testosteronu a vysokou koncentraci gonadotropinů. Karcinom prsu mužů je častější v Africe, což se přisuzuje chronickému poškození jater vedoucímu k vysokým hladinám estrogenu při chorobách jako bilharzióza a hepatitidy typu B a C [15].

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Prediktivní biomarkery u karcinomu prsu – současný stav a výhled do (bližší i vzdálenější) budoucnosti

prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D. Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn: Prediktivní diagnostika hraje u karcinomu prsu zcela zásadní roli v rozhodování o volbě systémové léčby. Kromě již etablovaných prediktivních biomarkerů, jako jsou exprese hormonálních receptorů (estrogenových a progesteronových), stanovení proliferativní aktivity pomocí antigenu Ki-67 a exprese onkoproteinu Her2/neu se začínají využívat i další prediktivní biomarkery. Se zavedením moderních léčiv typu konjugátů protilátky s cytotoxickým léčivem se objevuje nově kategorie nádorů takzvaných HER2-low. Pro indikaci imunoterapie je u karcinomu prsu nově vyšetřována exprese PD-L1. Pro využití cílené léčby jsou dále stanovovány vzácnější terapeuticky využitelné genomické alterace (*MSI, NTRK, PIK3CA, ESR1*), nejčastěji metodou sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS).

Klíčová slova: karcinom prsu, hormonální receptory, HER2, HER2-low, imunohistochemie, imunoterapie, drug-antibody conjugate, PD-L1, tumor infiltrující lymfocyty, sekvenování nové generace

Karcinom prsu byl jedním z prvních nádorových onemocnění, které začalo být vnímáno jako heterogenní skupina nádorů lišících se nejen morfologií, ale rovněž svým molekulárním profilem.

Rozhodnutí o léčbě karcinomu prsu je založeno, kromě jiných charakteristik pacientky a nádoru, na expresi estrogenových receptorů (ER), progesteronových receptorů (PR) a receptoru pro lidský epidermální růstový faktor 2 – Her2/neu (HER2).

HER2 je protein kódovaný genem erytroblastického onkogenu B (*ERBB2*). Amplifikace tohoto onkogenu vedoucí k nadměrné expresi proteinu HER2 hraje roli při vzniku různých typů karcinomu prsu tím, že podporuje růst nádorových buněk, vede k jejich zvýšené invazivitě apod.

Na základě imunohistochemického vyšetření exprese hormonálních receptorů a onkoproteinu Her2/neu lze nádory rozlišit do tří hlavních skupin: karcinomy hormonálně dependentní, HER2 pozitivní a triple negativní.

Zatímco u hormonálně dependentních nádorů je historicky používána cílená léčba ve smyslu estrogenní blokády a u HER2 pozitivních nádorů cíleným ovlivněním signalizace závislé na zvýšené expresi HER2 receptoru, u triple negativních karcinomů doposud moderní specifická cílená terapie nebyla k dispozici. Teprve v poslední době se objevila možnost imunoterapie blokádou osy PD–PD-L1.

Je vysoko nad rámec tohoto článku věnovat se všem možným aspektům vyšetření prediktivních faktorů, které jsou u karcinomu prsu v současné době využívány. V textu se tak zaměříme zejména na novinky, které se v oblasti prediktivní diagnostiky u karcinomu prsu objevily v nedávné minulosti. Jedná se jednak o problematiku tzv. HER2-low karcinomů prsu, o využití prediktivní diagnostiky pro selekci pacientek vhodných pro imunoterapii a dále detekci nových molekulárních markerů z oblasti vzácnějších genomických alterací.

Vyšetření HER2 a vznik nové kategorie HER2-low

Jak již bylo zmíněno výše, pomineme-li triple negativní karcinomy prsu (TNBC), dělí se většina karcinomů mléčné žlázy do dvou

hlavních skupin – hormonálně dependentních a HER2 pozitivních. Při detailnější analýze se však ukazuje, že takovéto chápání karcinomu prsu by bylo nerealisticky černobíle pojaté. V první řadě je třeba si uvědomit, že exprese hormonálních receptorů (HR) a HER2 se vzájemně nevylučují. Existují zde tedy nikoli jen dvě skupiny (homonálně dependentní a HER2 pozitivní), ale přinejmenším skupiny tři – nádory HR+/HER2–, HR–/HER2+ a HR+/HER2+.

Druhou skutečností hodnou zřetele je fakt, že pravděpodobnost (a intenzita) odpovědi na cílenou léčbu u HER2 pozitivních nádorů koreluje s intenzitou exprese tohoto receptoru na membráně nádorových buněk, respektive s počtem kopií genu v jejich jádře a stupněm amplifikace genu. Míra kompletní patologické odpovědi (pCR) na neoadjuvantní chemoterapii se u HER2 pozitivního karcinomu prsu zvyšuje s rostoucím poměrem HER2/CEP17. V rozsáhlé studii téměř 30 000 pacientek léčených anti-HER2 neoadjuvantní chemoterapií byl prokázán lineární vztah mezi poměrem HER2/CEP17 a dosažením pCR po neoadjuvantní chemoterapii.

Třetí skutečnost vychází z postupu, jak je v současné době stav HER2 exprese v laboratořích patologie diagnostikován. Nádory se silnou imunohistochemickou kompletní membránovou pozitivitou (3+) jsou považovány za HER2 pozitivní a pacientky s takovýmto nádorem jsou kandidátkami cílené anti-HER2 léčby. Pokud je imunohistochemicky zastižena slabá kompletní membránová pozitivita, případně středně silná či silná inkompletní pozitivita, je hodnocena jako 2+ a takový nádor je považován za HER2 nejistý (equivocal). Proto je nutné jej následně vyšetřit alternativní metodou *in situ* hybridizace (ISH). Nádory 2+ s amplifikací genu jsou považovány za HER2 pozitivní, nádory bez amplifikace za HER2 negativní. Konečně nádory se slabou inkompletní pozitivitou (1+), případně zcela negativní (0) jsou doposud považovány za HER2 negativní a dále se netestují. Tento postup byl až doposud plně vyhovující, a je tak zakotven celosvětově prakticky ve všech diagnostických guidelines.

Se zavedením nových konjugátů protilátek s cytotoxickým lékem (antibody-drug conjugate, ADC), které mohou cílit i na

nádory s nízkou hladinou HER2 exprese (léčba je efektivní nejen u nádorů HER2 pozitivních, ale rovněž u nádorů se slabou HER2 pozitivitou, které byly doposud klasifikovány jako HER2 negativní), je nezbytné změnit systém klasifikace HER2 a namísto dichotomického dělení na negativní a pozitivní nádory zavést podrobnější členění. Nově proto byla vyčleněna kategorie tzv. HER2-low karcinomů.

Konjugáty protilátky s cytotoxickým léčivem jsou dopravovány dovnitř nádorových buněk tak, že se naváží na extracelulární doménu HER2 receptorů na nádorových buňkách. Pro tuto vazbu postačuje i relativně malé množství molekul receptoru. Následně je molekula internalizována a v buňce je cytotoxické léčivo odštěpeno. Výhodou těchto léků je vysoký poměr protilátky a léku, a tím i jejich výrazně vyšší účinnost. Na jednu molekulu protilátky je navázáno více cytotoxických molekul. Molekuly buněčného jedu jsou schopny procházet přes buněčnou membránu, tato membránová permeabilita umožňuje vyvolat uvolnění cytotoxické látky zpět do mezibuněčného prostoru a usmrcení i sousedních buněk, které neexprimují HER2 receptor, prostřednictvím tzv. bystander efektu.

Do skupiny HER2-low karcinomů budou patřit nádory imunohistochemicky 2+, které nevykazují amplifikaci genu, a dále nádory imunohistochemicky 1+ (inkompletní slabá membránová pozitivita ve více než 10 % buněk). To ve svém důsledku znamená, že zhruba 50 až 55 % karcinomů prsu bude nově diagnostikováno v kategorii HER2-low. Do této skupiny bude patřit jak část nádorů doposud klasifikovaných jako HR+/HER2- (asi 80 % všech HER2-low), tak část nádorů dosud hodnocených jako triple negativní (15–20 % z kategorie HER2-low).

Při pohledu z opačné strany – zatímco HER2-low exprese byla prokázána u přibližně 65 % lumenálních karcinomů, u triple negativních karcinomů je to pouze třetina všech pacientek.

Vzhledem k tomu, že HER2-low je relativně nový termín, jsou údaje o klinicko-patologických charakteristikách HER2-low karcinomů prsu poměrně omezené. Klinicko-patologické a molekulární charakteristiky hormonálně dependentních HER2-low nádorů byly recentně analyzovány v několika studiích. Jejich výsledky ukazují na biologické rozdíly mezi HR+/HER2-low a HR+/HER2-0 nádory.

Klinické údaje o prognostickém významu nízké hladiny HER2 jsou však rozporuplné. Několik studií naznačilo negativní prognostický význam HER2-low exprese, a to jak u časných, tak u pokročilých nádorů. Jiné studie uvádějí, že nádory s nízkou hladinou HER2 jsou spojeny s podobnými nebo dokonce lepšími klinickými výsledky ve srovnání s HER2-0 kohortou. Stav HER2-low zatím není považován za nezávislý prognostický nebo prediktivní faktor pro potenciální přínos klasické adjuvantní chemoterapie u HR+ nádorů.

Zatím nejvíce poznatků v oblasti léčby HER2-low nádorů novými ADC je k dispozici u terapie trastuzumab deruxotecanem (T-Dx). Výsledky studie DESTINY-Breast04 ukazují, že efekt léčby T-Dx nezávisí na stupni exprese HER2 v kategorii HER2-low, tedy není rozdíl mezi nádory 1+ a 2+ bez amplifikace genu. Profit z léčby byl pozorován jak u nádorů s expresí hormonálních receptorů, tak bez nich.

Metodické limitace identifikace HER2-low nádorů

Vzhledem k tomu, že zařazení do skupiny HER2-low se opírá výhradně o výsledek imunohistochemického vyšetření bez možnosti potvrzení druhou nezávislou metodou (ISH), bude kladen na kvalitu imunohistochemické detekce HER2 daleko větší důraz než doposud. Každá laboratoř musí mít velmi pečlivě validovanou metodiku, aby nedocházelo k uvolnění falešně negativního či falešně pozitivního výsledku. V obou případech by mohl nesprávný výsledek vést k indikaci nevhodné léčby. Daleko větší nároky budou rovněž kladeny na pathology. Zatímco doposud nehrálo žádnou roli, zda byl nádor označen jako 0 či 1+, protože v obou případech byl výsledek interpretován jako HER2 negativní, v současné době bude odlišení obou těchto kategorií zcela zásadní. Publikovaná data ukazují, že míra interindividuální shody mezi pathology při odlišení nádorů 0 a 1+ je poměrně nízká a v této oblasti bude zapotřebí další edukace.

I přes extrémní snahu o zajištění maximální spolehlivosti vyšetření jak ve fázi analytické (vlastní provedení imunohistochemického barvení), tak postanalytické (interpretace mikroskopického zhodnocení detekce patologem), je reálná citlivost semikvantitativní metody, jakou je IHC, při detekci nízké hladiny exprese HER2 limitovaná. Nelze tak vyloučit, že podíl IHC skóre 0 může odrážet spíše metodické omezení IHC než skutečný podíl zcela negativních nádorů, resp. skutečnou absenci exprese HER2.

Při vědomí variabilní analytické spolehlivosti IHC/ISH pro detekci nízkých hladin exprese HER2 se samozřejmě nabízí otázka, nakolik je imunohistochemie metodou vhodnou pro selekci HER2-low karcinomů. V této souvislosti nelze neuvážovat, do jaké míry by podhraniční úroveň exprese HER2 měla být považována za kritérium vylučující pro přístup k novým anti-HER2 lékům prokazatelně fungujícím u HER2-low nádorů. Lze jistě očekávat ověřování alternativních metod pro kvantitativní hodnocení exprese HER2 včetně těch, které jsou založeny na analýzách genové exprese a proteomiky.

Prediktivní faktory imunoterapie u karcinomu prsu

Ústřední role imunitního systému v patogenezi maligních nádorů, jejich biologii a možnosti využití v terapii je dnes všeobecně uznávána a intenzivně studována. Jako nejslibnější cesta v oblasti imunoterapie se v současné době nabízí možnost ovlivnění kontrolních bodů imunitního systému. Jde o regulátory imunitního systému mající zásadní význam pro autotoleranci, která brání imunitnímu systému v neselektivním napadání vlastních buněk. Některé druhy nádorů využívají tuto dráhu a mohou se před obranou ze strany imunitního systému chránit tím, že stimulují cíle imunitních kontrolních bodů. Molekuly kontrolních bodů imunitního systému zahrnují stimulační a inhibiční faktory.

Z terapeutického hlediska se osvědčilo ovlivnění zejména negativních kontrolních bodů, kam patří zejména PD-1, CTLA-4, A2AR, B7-H4, BTLA, IDO, LAG3 a B7-H3 (CD276). Inhibiční molekuly kontrolních bodů jsou cíli pro imunoterapii různých maligních novotvarů, v současnosti v klinické praxi využívané inhibitory kontrolních bodů blokují CTLA-4, PD-1 a PD-L1.

U karcinomu prsu nachází uplatnění zejména ovlivnění interakce mezi receptorem PD-1 a jeho ligandem PD-L1. PD-1 je člen

rodiny kostimulačních receptorů B7/CD28, který je přítomen především na T buňkách, vysílá jim inhibiční signály, které potlačují protinádorovou odpověď. PD-1 funguje hlavně prostřednictvím svého ligandu PD-L1 (méně pak PD-L2), který je exprimován na různých imunitních buňkách, jako jsou antigen prezentující buňky a aktivované T a B lymfocyty a také na nádorových buňkách.

Dosud byly u karcinomu prsu k imunoterapii schváleny atezolizumab a pembrolizumab. Atezolizumab je první checkpoint inhibitor, který byl schválen pro PD-L1 pozitivní pokročilý TNBC a podává se v kombinaci s nab-paklitaxelem u nádorů s imunohistochemicky prokázanou PD-L1 pozitivitou definovanou jako exprese u > 1 % imunitních buněk (IC skóre 1 či vyšší). Pro indikaci atezolizumabu musí být exprese PD-L1 testována pomocí protilátky SP142 a exprese je hodnocena pouze na imunitních buňkách nádorového stromatu. Naopak pokud je plánována léčba pembrolizumabem, testuje se exprese PD-L1 pomocí protilátky 22C3 (která je standardně využívána pro imunohistochemické vyšetření exprese PD-L1 také u ostatních nádorů, jako jsou například karcinom plic, nádory hlavy a krku, karcinom žaludku apod.). Expresy se hodnotí jak na nádorových, tak i imunitních stromálních buňkách (kombinované skóre positivity, CPS) a hodnota cut-off je ≥ 10 .

Další možné biomarkery pro budoucnost

Důležitým faktorem, který doposud nebyl příliš zdůrazňován, avšak hraje zcela zásadní roli v biologii a prognóze prakticky všech nádorových onemocnění (karcinom prsu nevyjímaje), je přítomnost takzvaných tumor infiltrujících lymfocytů (TIL). Jejich přítomnost ukazuje na zachovalou interakci imunitního systému s nádorovou

populací. Proto vykazují nádory s vysokým stupněm TIL často lepší prognózu. Stupeň infiltrace TIL závisí do značné míry na stupni antigenicity nádorových buněk.

Nepřekvapivě se tak s výraznou lymfocytární infiltrací v nádoru setkáváme zejména u tumorů s vysokým stupněm mutační nálože (TMB). U karcinomu prsu se jedná zejména o nádory HER2 pozitivní a triple negativní. Nakolik však najde mikroskopické hodnocení TIL uplatnění v rutinní praxi, je stále otázkou. Navzdory jednoznačnému prognostickému významu TIL neexistuje doposud široce akceptovaný konsenzus ohledně metodiky kvantifikace TIL. Také přímý dopad na volbu terapie je zatím spíše limitovaný.

Mezi další zavedené a nově zaváděné prediktivní markery v oblasti léčby karcinomu patří detekce mutací genů *BRCA 1/BRCA 2* v případě hereditárního karcinomu prsu (ty však u karcinomu prsu nejsou v současné době vyžadovány jako prediktivní marker pro žádný typ cílené léčby), mutace genu *ESR1* jako markeru endokrinní rezistence u recidivujících nádorů po proběhlé endokrinní léčbě, detekce mikrosatelitní instability/deficience mismatch repair proteinů jako prediktoru odpovědi na imunoterapii a testování mutace *PIK3CA* k predikci odpovědi na inhibitory PI3K.

Tyto markery jsou (s výjimkou imunohistochemické detekce MMR proteinů) testovány pomocí molekulárněgenetických metod a zpravidla jsou součástí širšího panelu genů vyšetřovaného v rámci NGS. Další možností je IHC testování androgenních receptorů u TNBC, jeho prediktivní role však musí být ještě upřesněna. Očekává se, že v blízké budoucnosti se objeví další prediktivní markery, zejména v oblasti vzácnějších terapeuticky ovlivnitelných genomických alterací (např. fúze NTRK) testovaných metodou NGS.

Literatura u autora

Kontakt: prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D. | Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN Hradec Králové | Sokolská 581, 500 01 Hradec Králové | e-mail: ales.ryska@fnhk.cz

Význam genetických mutací u karcinomu prsu včetně indikací k testování

MUDr. Michal Vočka, Ph.D. Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn: Vznik nádorových onemocnění je komplexní, multifaktoriální proces vedoucí k postupné kumulaci různě významných mutací v onkogenech, tumor supresorových genech, genech reparace DNA a genech proteinů účastnících se buněčné signalizace v somatické buňce. Vznik somatických mutací v buňkách je běžným jevem, jehož frekvence se zvyšuje v průběhu stárnutí organismu a v důsledku expozice mutagenním faktorům.

Klíčová slova: karcinom prsu, genetické mutace, indikace k testování

Hereditární nádorové syndromy představují skupinu nádorových onemocnění, u kterých lze pozorovat jasný podíl dědičnosti na jejich vzniku. Tato skupina představuje malou, ale z hlediska rizika vzniku nádorových onemocnění velmi významnou skupinu lidí. Hereditární nádorové syndromy jsou zodpovědné za vznik přibližně 5 % všech nádorových onemocnění, nicméně u některých nádorových diagnóz může být podíl hereditární formy onemocnění výrazně vyšší (až 30 % u karcinomů ovaria).

Hereditární nádorové syndromy jsou spojeny se zárodečnými mutacemi dvou skupin genů – tzv. strážných a správcovských genů. Strážné geny (gatekeepers) inhibují dělení buněk přímou regulací buněčného cyklu a ztráta obou jejich alel vede k malignímu zvratu mnohdy již v dětském věku. Typickými příklady jsou mutace genu *TP53* (Li-Fraumeniho syndrom) nebo *RB1* (dědičný retinoblastom). U většiny nádorových syndromů jsou však zárodečnou mutací postiženy geny zodpovědné za integritu a stabilitu genomu, tedy tzv. správcovské geny (housekeepers). Ztráta obou alel těchto genů umožňuje zvýšený výskyt dalších mutací způsobujících nádorovou transformaci. Typickými příklady jsou dědičné mutace v genech *BRCA 1* a *BRCA 2* disponující hlavně k nádorům prsu a ovarii nebo v mutátorových genech *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* a *PMS1* disponující ke kolorektálnímu karcinomu a karcinomu dělohy (Lynchův syndrom).

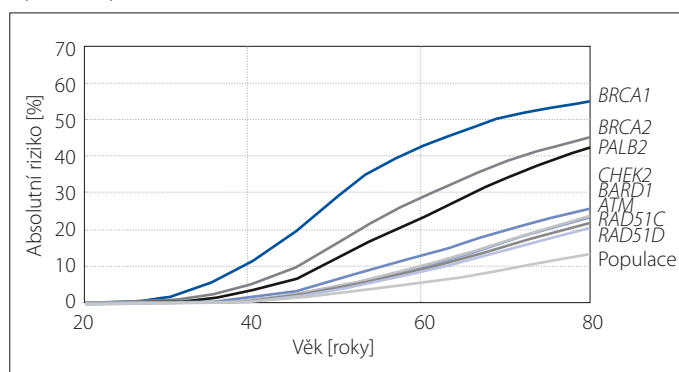
Z funkčního hlediska mají mutace tumor supresorových genů recesivní charakter, což znamená, že porucha jejich funkce se projeví až při vyřazení (inaktivaci) obou alel genu. Nicméně z hlediska klinické genetiky se tyto hereditární nádorové syndromy dědí autozomálně dominantně. Tato skutečnost znamená, že nádorovou predispozici (v podobě dědičné mutace) zdědí 50 % potomků nosiče mutace.

Rizika vzniku nádorových onemocnění se významně liší jak mezi jednotlivými geny, tak mezi mutacemi v rámci konkrétního genu. Pravděpodobnost, s jakou ke vzniku onemocnění u nosičů mutací dochází, označujeme za penetranci.

Geny spojené s vysokým rizikem karcinomu prsu

Geny vysokého rizika představují skupinu genů, jejichž celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu přesahuje 20 % (tab. 1). Absolutní riziko onemocnění karcinodem prsu u nosiček patogenních mutací ve studovaných genech se liší a mění v závislosti na věku (obr. 1).

Obrázek 1 Absolutní riziko onemocnění karcinodem prsu u nosiček patogenních mutací ve studovaných genech v závislosti na čase. Upraveno podle [5].



ESMO (European Society for Medical Oncology) doporučuje provádět klinické zobrazovací vyšetření každých 6 měsíců od 25 let nebo o 5–10 let dříve, než byl věk diagnózy nejmladšího nemocného v rodinné anamnéze (magnetickou rezonanci prsu (MRI) / ultrazvukové vyšetření (USG) od 25–29 let, MRI / mamografické vyšetření (MMG) ve věku 30–65 let a od 65 let USG/MMG). Dále doporučuje provedení preventivní mastektomie oboustranně u genů *BRCA 1*, *BRCA 2*, *PALB2*, *PTEN* a *TP53* s možností následně prodloužit intervaly preventivního vyšetření prsu na 1 rok. U pacientek s patogenními mutacemi genů *ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *NF1* a *STK11* je vhodné preventivní mastektomii zvážit na základě rodinné anamnézy [1].

Podobná doporučení jsou uvedena i v NCCN doporučeních, kde je shodné doporučení jako v ESMO doporučeních pro nosičky mutací v genech *BRCA 1* a *BRCA 2*. Pro nosičky mutací v genu *ATM* a *CHEK2* je doporučeno MRI/MMG každý rok od 40 let, pro nosičky mutací genu *PTEN* od 35 let a genů *CDH1*, *NF1*, *PALB2* a *STK11* od 30 let. Pro nosičky patogenních mutací genu *TP53* od 20 let MRI každý rok, následně do 75 let MRI/MMG každý rok [3].

Doporučení pro sledování nosiček jednotlivých změn je samozřejmě doplněno o doporučení pro prevenci dalších nádorových onemocnění souvisejících s nosičstvím patogenní mutace příslušného genu včetně testování partnerů u genů spojených s rizikem vzniku autozomálně recesivního syndromu (*ATM*), predikce

Tabulka 1 Geny vysokého rizika pro karcinom prsu (celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu > 20 %). Upraveno podle [1–3].

Gen	Riziko karcinomu prsu		Další nádorová onemocnění
	Foretová et al. [1]	NCCN [3]	
<i>ATM</i>	U c.7271C>G až 70 %, u ostatních až 40 %	> 60 % 15–40 %	Karcinom pankreatu Karcinom prostaty
<i>BRCA1</i>	Až 80 % [2]	> 60 %	Karcinom ovaria Karcinom prostaty Karcinom colon a rekta
<i>BRCA2</i>	Až 80 % [2]	> 60 %	Karcinom ovaria Karcinom prostaty GIT (karcinom colon a rekta, karcinom pankreatu, karcinom žaludku)
<i>CDH1</i>	40–50 %	40–60 %	Difuzní karcinom žaludku
<i>CHEK2</i>	Až 40 %	15–40 %	Karcinom prostaty Karcinom colon a rekta
<i>NF1</i>	Až 30 % do 50 let, pak střední riziko	15–40 %	Neurofibromy, neurinomy, gliomy, meningeomy, neuroblastomy Sarkomy GIST Leukemie
<i>PALB2</i>	40–60 %	40–60 %	Karcinom pankreatu
<i>PTEN</i>	25–50 %	40–60 %	Karcinom colon a rekta Karcinom endometria Karcinom ledvin Maligní melanom Karcinom štítné žlázy
<i>STK11</i>	45–50 %	40–60 %	GIT (karcinom colon a rekta, pankreatu, žaludku, tenkého střeva) Neepiteliální ovariální karcinom, další gynekologické malignity Karcinom plic Testikulární tumory
<i>TP53</i>	50–90 %	> 60 %	CNS Sarkomy Nadledviny Leukemie Maligní melanomy GIT (karcinom colon a rekta, pankreatu, žaludku, tenkého střeva)

v rodině a event. preimplantační genetická diagnostika v indikovaných případech.

Geny spojené se středně zvýšeným rizikem karcinomu prsu

Geny středního rizika představují skupinu genů, jejichž nosičství je spojeno s celoživotním rizikem karcinomu prsu v rozmezí 11–20 % (tab. 2). Jedná se o poměrně dynamickou skupinu, jejíž složení se v čase mění na základě novějších výsledků. V posledních letech tak byly z této skupiny vyřazeny geny *BLM*, *FANCM*, *MUTYH* (heterozygoti) a *WRN*. Nosičství těchto genů je stále spojeno s rizikem výskytu autozomálně recesivních syndromů, nicméně riziko vzniku nádorových onemocnění prsu bylo přehodnoceno.

Tabulka 2 Geny středního rizika pro karcinom prsu (celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu 11–20 %). Upraveno podle [1, 3].

Gen	Riziko karcinomu prsu		Další nádorová onemocnění
	Foretová et al. [1]	NCCN [3]	
<i>BARD1</i>	10–20 %	15–40 %	Ne
<i>FANCA</i> , <i>FANCC</i>	10–20 %	Neuvedeno	Karcinom pankreatu (FANCC)
<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i>	10–20 %	>60 %	GIT (karcinom colon a rekta, karcinom pankreatu, karcinom žaludku, tenké střeva, žlučové cesty a žlučník) Karcinom endometria, Karcinom ovaria Karcinom prostaty Karcinom močového měchýře a močových cest Tumory CNS
<i>NBN</i>	10–20 %	Neuvedeno	Ne
<i>RAD51C</i>	10–20 %	15–40 %	Karcinom ovaria
<i>RAD51D</i>	10–20 %	15–40 %	Karcinom ovaria

Nosičkám patogenních mutací v genech uvedených v tab. 2 je doporučeno provádět USG/MMG vyšetření každý rok od 40 let nebo o 5–10 let dříve, než byl věk diagnózy nejmladšího nemocného v rodinné anamnéze. Bohužel v současné době tato prevence není hrazena zdravotní pojišťovnou. V rámci hodnocení individuálního rizika je nutno přihlídnout k empirickému riziku vycházejícímu z rodinné anamnézy, protože mutace těchto genů mohou být součástí polygenní dědičnosti a toto familiární riziko může v určitých případech riziko spojené s nosičstvím konkrétní mutace významně převyšovat.

Tabulka 3 Indikační kritéria pro testování dědičné formy karcinomu prsu a vaječníku schválená Společností lékařské genetiky a genomiky. Upraveno podle [1].

Sporadické formy	Unilaterální karcinom prsu do 45 let (nebo do 50 při neznámé rodinné anamnéze)
	Triple negativní karcinom prsu do 60 let (ER, PR a HER2 negativní)
	Dva samostatné primární karcinomy prsu (první do 50 let nebo oba do 60 let)
	Karcinom prsu u muže
	Karcinom ovaria / tuby / primární peritoneální karcinom v jakémkoli věku
	Duplicita karcinom prsu a karcinom pankreatu
Familiární formy	3 příbuzní (vč. probandky) s karcinomem prsu jakéhokoli věku
	2 příbuzní (vč. probandky) s karcinomem prsu (jeden do 50 let nebo oba do 60 let)
	Probandka s karcinomem prsu jakéhokoli věku + 1 příbuzný s karcinomem ovaria / tuby / primárním peritoneálním karcinomem, triple negativním karcinomem prsu, karcinomem prsu u muže, karcinomem slinivky, high grade (Gleason skóre ≥ 7) nebo primárně metastatickým karcinomem prostaty

V rámci doporučení pro sledování jsou zohledněna případná další rizika spojená s nosičstvím patogenní mutace v konkrétním genu, dále je doporučeno testování partnerů v případě rizika vzniku autozomálně recesivních syndromů (*FANCA*, *FANCC*, *NBN*), predikce v rodině a v některých případech i preimplantační genetická diagnostika. Provedení preventivní mastektomie pouze na základě nosičství mutace genu středního rizika není indikováno [1, 3].

Indikační kritéria pro genetické testování

Kritéria pro genetické testování se postupně rozšiřují v souvislosti s rychlým rozvojem metod molekulární biologie, vyšší dostupností vyšetření včetně té finanční a rozvojem cílené terapie zaměřující se na terapii nosičů patogenních mutací určitých genů. V rámci ČR jsou v platnosti kritéria schválená Společností lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP v roce 2019 (tab. 3) [1].

Závěr

Rozvoj nových technologií a především zavedení sekvenování nové generace (NGS) do klinické praxe umožnily vedle *BRCA 1* a *BRCA 2* rutinní testování i řady dalších známých predispozičních genů, jejichž zárodečné mutace jsou spojeny s vysokým nebo významně zvýšeným rizikem vzniku nádorových onemocnění včetně karcinomu prsu, ovaria a dalších [6, 7].

Vybrané hereditární alterace mají přímé terapeutické konsekvence jak na úrovni volby systémové léčby (např. použití PARP inhibitorů, zařazení platinových derivátů do terapie, jiné hormonální manipulace apod.), tak i léčby lokoregionální (rozdílný přístup k chirurgické léčbě).

Národní standardy specifikující postupy (způsoby vyšetřování, doby zahajování screeningových programů, frekvence a náplně kontrol atd.) se v čase mění, aktualizovaná verze se připravuje a bude k dispozici na www.czecanca.cz.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: MUDr. Michal Vočka, Ph.D. | Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze | U Nemocnice 499/2, 128 00 Praha | e-mail: michal.vočka@vfn.cz

Zobrazovací metody v diagnostice karcinomu prsu

MUDr. Josef Bárta Radiodiagnostická klinika 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Souhrn: V diagnostice karcinomu prsu mají zobrazovací metody nezastupitelnou roli. Jejich úkolem je detekovat přítomnost karcinomu, podílet se na jeho stagingu i odhadu prognózy onemocnění. Převážná většina zobrazovacích vyšetření prsů se provádí preventivně za účelem časného zachytu tumoru s téměř stoprocentní šancí na úplné vyléčení. Úkolem radiologa – mamodiagnostika je detekovat tumor, ve spolupráci s patologem doplnit histologickou verifikaci, prostřednictvím mamárního týmu zajistit pacientce potřebnou péči a po celou dobu se na ní v rámci své specializace podílet.

Klíčová slova: karcinom prsu, mamografie, sonografie, ultrazvuk, tomosyntéza, magnetická rezonance, biopsie, staging

Zobrazovací metody v mamární diagnostice lze rozdělit na základní, dostupné ve všech akreditovaných mamocentrech, a specializované, prováděné ve vybraných indikacích. Základními zobrazovacími metodami jsou tradičně mamografie a ultrazvuk, do druhé skupiny patří magnetická rezonance prsů nebo kontrastní mamografie (CEM). Na zobrazovací vyšetření bezprostředně navazují miniintervennční metody (biopsie, značení lézí).

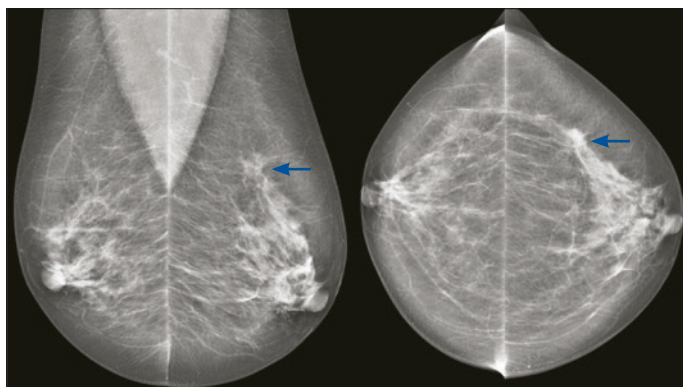
Mamografie

Mamografie je nejčastěji prováděné zobrazovací vyšetření v mamární diagnostice, zejména v rámci mamografického screeningu, v diagnostice karcinomu prsu jediné preventivní metodě pro ženy od 45 let s prokazatelným benefitem po stránce délky a kvality života. Její síla obecně spočívá v jednoduchosti, přehlednosti a vysoké zachytivosti malignit, která bývá udávána okolo 85 %, tj. významně vyšší než senzitivita ultrazvuku. U mamograficky

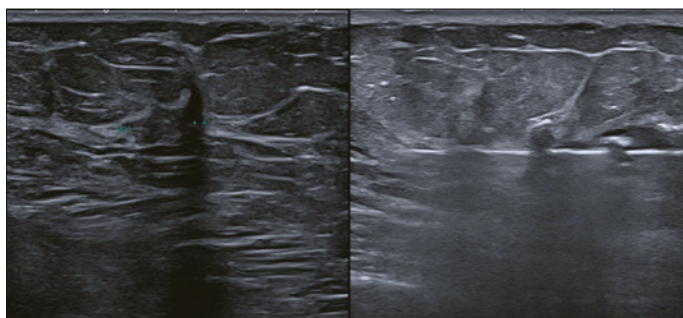
denzních struktur počítáme v budoucnosti s častějším využitím tomosyntézy (3D mamografie). Některé ženy diskutují obavy z mamografie, absorbovaná dávka je však z hlediska rizika vedlejších účinků zanedbatelná, kompresní desky se u moderních mamografů přizpůsobují tvaru prsů, přiměřená komprese se provádí šetrně a např. prsní implantáty u žen po augmentacích vydrží mnohonásobně vyšší tlak.

Hodnocení mamografických snímků se provádí na základě posouzení morfologických změn (velikost, tvar, okraje, ohraničení ložiska, sytost, přítomnost kalcifikací apod.). Kontrastní mamografie (CEM), na které detekujeme tumor na základě zobrazení patologického sycení *i. v.* aplikovanou jodovou kontrastní látkou, patří do specializované diagnostiky, např. k posouzení rozsahu infiltrace v rámci předoperačního stagingu. Mamografie není vhodná metoda pro hodnocení spádových lymfatických uzlin, na snímcích vidíme obvykle jen část první etáže axilárních uzlin.

Obrázek 1 Screeningová mamografie u 58leté pacientky. V horním zevním kvadrantu levého prsu je zobrazeno tumorózní ložisko nepravidelného tvaru, indikována je doplňující sonografie a bioptická verifikace (viz obr. 2).



Obrázek 2 Doplnující ultrazvuk (vlevo) ke screeningové mamografii na obr. 1 potvrzuje „typické“ maligní ložisko nepravidelného tvaru s dorzálním akustickým stínem. Vpravo snímek s jehlou při ultrazvukem navigované core-cut biopsii.



Ultrazvuk (sonografie) prsů

Sonografie je další základní zobrazovací metoda v mamodiagnostice. Nevyužívá ionizujícího záření, proto ji indikujeme jako první vyšetření u žen mladších čtyřiceti let a lze ji teoreticky libovolně opakovat. U žen ve „screeningovém“ věku sonografie nenahrazuje mamografii, neprovedení mamografie může ženu zdravotně poškodit.

Diagnostika patologických změn na ultrazvuku se také opírá o hodnocení morfologie. Doplnující funkce (Doppler, elastografie, detekce kalcifikací) mohou v individuálních případech pomoci s diagnostickou rozvahou. Zatímco necílené (preventivní) vyšetření nese jisté riziko falešně negativního výsledku u velmi drobných nebo benigně vyhlížejících lézí, cílený ultrazvuk v případě hmatné rezistence či nejasného nálezu na mamografii / MR mamografii poskytne pohled na detail ve vysokém rozlišení a zjištění často klíčové informace.

Ultrazvuk je základní zobrazovací metodou pro hodnocení hrudní stěny u žen po mastektomii, posouzení stavu spádových lymfatických uzlin v axilách, nadklíčkových jamkách, parasternálně. Často bývá prvním zobrazovacím vyšetřením k vyloučení patologie u mužů, přestože je mamografie u mužů mnohdy přehlednější. U žen s prsními implantáty hodnotíme na ultrazvuku stav implantátu, pro hodnocení žlázy zůstává od 45 let základním vyšetřením mamografie.

Magnetická rezonance prsů (MR mamografie)

V diagnostice karcinomu prsu se provádí vždy s *i. v.* aplikací gadoliniové kontrastní látky (1 mmol/kg váhy). Neoangiogeneze je klíčovou podmínkou pro růst a šíření maligních tumorů. Obrazem těchto změn je patologické syčení kontrastní látkou, senzitivita vyšetření se blíží stu procentům. Specificita je relativně nižší vzhledem k syčení benigních lézí i normální žlázy, které se u fertálních žen mění v závislosti na periodě, proto je optimální naplánovat vyšetření na druhý týden (5.–17. den) cyklu. Magnetická rezonance nenahrazuje mamografii ani ultrazvuk, řídíme se doporučenými indikacemi.

- ▶ Preventivní vyšetření u žen s vysokým rizikem karcinomu prsu, především genetickým. S vysokou spolehlivostí lze detekovat zejména agresivní rychle rostoucí podtypy nádorů s výrazným syčením kontrastní látkou. Diskutován je suplementární screening u žen s mamograficky extrémně denzními prsy.
- ▶ Plánování chirurgické léčby diagnostikovaného karcinomu, k upřesnění rozsahu onemocnění a vyloučení dalších ložisek, zejména u lobulárního karcinomu nebo (jakéhokoli) tumoru v mamograficky denzní struktuře. Indikace se překrývá s využitím kontrastní mamografie (CEM). Pravidlo druhého týdne cyklu v těchto případech není nutné dodržet.
- ▶ Méně častými indikacemi jsou hledání primárního nádoru o ověřených metastáz v axilárních uzlinách, sledování odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii nebo vyloučení tumoru v jizvě po parciální resekci. Indikace jsou cíleny na vysokou senzitivitu vyšetření, během systémové léčby se hodnotí změny zejména viabilní složky tumoru na kontrastním vyšetření.

Diagnostika „klasického“ karcinomu prsu zobrazovacími metodami

Z pohledu přítomnosti či absence obtíží, které by mohly být spojeny s nádorem, se vyšetření prsů rozdělují na preventivní a diagnostická. Nejvýznamnějším symptomem je hmatná rezistence, případně zarudnutí, retrakce kůže/mamily či zvětšené uzliny v axile. Naopak k ženám s bolestmi či citlivostí žlázy bez rezistence přistupujeme jako k prevenci.

Ženy starší 45 let: mamografie je základní preventivní (mamografický screening) i diagnostickou zobrazovací metodou, v případě obtíží by měla být provedena vždy, pokud od posledního mamografického vyšetření uplynul více než jeden rok. K vyšetření patří i návaznost dokumentace, v případě změny pracoviště zajistíme starší mamografické snímky ke srovnání. U suspektních nálezů zajišťuje lékař mamocentra další potřebná vyšetření. Doplnující ultrazvuk se provádí k upřesnění charakteru a velikosti nálezu, hodnocení spádových lymfatických uzlin a vyloučení případných dalších ložisek. Následuje biopsie, nejlépe pod sonografickou kontrolou z důvodu dostupnosti, jednoduchosti a komfortu pro pacientky (vleže na zádech). Suspektní mamografické nálezy bez ultrazvukového korelátu biopsicky verifikujeme pod kontrolou mamografickou, nejčastěji se jedná o stereotakticky navigovanou biopsii suspektních mikrokalcifikací.

Ženy mladší 40 let: ultrazvuk je metodou volby. Jako preventivní vyšetření ho zdravotní pojišťovny nehradí, s výjimkou

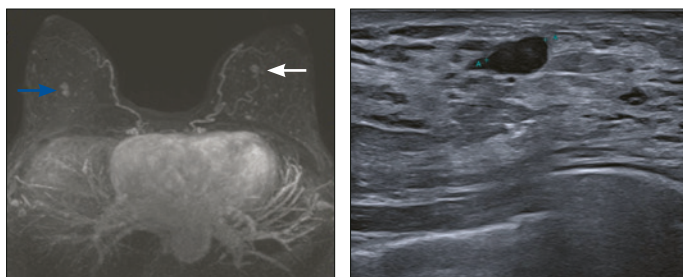
dispenzarizace žen s vysokým rizikem karcinomu prsu. U diagnostické sonografie má ozřejmit příčinu obtíží a vyloučit známky malignity včetně lymfatických uzlin. U podezřelých nebo jasně maligních nálezů doplňujeme mamografii k vyloučení dalších změn či rozsáhlejší patologie (např. mikrokalcifikaci), následuje bioptická verifikace.

U žen mezi 40–45 lety můžeme provést mamografii jako první vyšetření, zejména pokud se jedná o klinicky suspektní nález, zatímco chybějí důkazy o profitu mamografického screeningu v tomto věku.

Diagnostika karcinomu prsu u žen s vysokým rizikem

U žen s genetickým rizikem musíme myslet na častější výskyt „benigní“ morfologie maligních nádorů, případně úplnou absenci morfologických změn na základních zobrazovacích modalitách. Příkladem je triple negativní karcinom u nosiček mutací *BRCA*. Genetik stanoví interval a typ zobrazovacích metod v rámci onkologické prevence. Vedoucí roli má zpravidla magnetická rezonance prsů jednou ročně, střídající se s další vhodnou modalitou (MG/UZ). V případě záchytu na MR posoudíme i rozsah infiltrace a orientačně stav lymfatických uzlin (stranová asymetrie počtu a velikosti), doplňující ultrazvuk poskytne detailnější hodnocení morfologie. Bioptickou verifikaci suspektních MR nálezů provádíme přednostně po dohledání korelátu na ultrazvuku, v případě neúspěchu a neexistujícího korelátu ani na mamografii se provede stereotaktická biopsie pod kontrolou magnetické rezonance.

Obrázek 3 Pacientka s biopticky ověřeným triple negativním karcinomem pravého prsu. Magnetická rezonance (vlevo) doplněna v rámci stagingu, tumor v pravém prsu označen barevnou šipkou, v levém prsu zobrazeno suspektní 6mm sytící se ložisko (bílá šipka). Na doplněném second look UZ (vpravo) má ložisko v levém prsu „benigní“ morfologický charakter, malignita potvrzena biopticky. Definitivní histologie: oboustranný triple negativní karcinom G3.



Lokální staging, značení nádorů prsu

Rozsah infiltrace je ve většině případů stanoven základními zobrazovacími metodami. Kontrastní vyšetření doplňujeme u lobulárních karcinomů, v některých případech duktálního karcinomu *in situ* a nádorů v mamograficky denzní žláze. Často se to týká mladších žen a nádorů s agresivním růstem.

Hlavním cílem současné mamární diagnostiky je časný záchyt nehmatných nádorů v rámci preventivních vyšetření. Zjištěné nálezy před operací označíme vhodným způsobem a dle domluvy s operátorem. Stále používanou „klasikou“ zůstává značení dvěma depy grafitu ze dvou stran, včetně lemů zdravé tkáně. Dalšími možnostmi jsou Frankovy vodiče (drátky), různé druhy klipů včetně radioaktivních nebo magnetických zrn.

Diagnostický postup v axile

V diagnostice karcinomu prsu se předpokládá šíření tumoru lymfatickými cestami do stejnostranné axily, která je dobře dostupná sonografickému vyšetření. Mamární tým rozhoduje o výkonu v axile, ten by měl být s ohledem na stav onemocnění co nejšetřnější. Postup v axile zahrnuje bioptickou verifikaci suspektní (jedné ze suspektních) uzliny a její označení např. klipem s hydrofilní kapslí, který lze spolehlivě identifikovat po dobu několika měsíců. Vychází se z předpokladu, že pacientka s pozitivními uzlinami má šanci na kompletní regresi během neoadjuvantní chemoterapie. V případě kompletní klinické odpovědi je indikována cílená axilární disekce bioptované uzliny spolu s histologickým vyšetřením sentinelové uzliny. Radiolog dohledá původně klipem označenou uzlinu a doplní druhý marker pro potřeby chirurga. Řada pracovišť preferuje předoperační aplikaci zrna značeného radioaktivním izotopem jodu (^{125}I), detekovatelného gamma sondou během operace. Další možností je značení stopou grafitu od povrchu kůže k uzlině.

Závěr

Zobrazení prsního nádoru je prvním krokem v komplexním přístupu k onkologické pacientce. Radiolog se jako součást mamárního týmu podílí na další péči včetně sledování změn během léčby i po ní. Moderní diagnostické postupy reflektují současné poznatky vědy a medicíny založené na důkazech. Na druhé straně se ke každé pacientce přistupuje individuálně a vždy s přihlédnutím na její přání a preference.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Personalizace chirurgické léčby karcinomu prsu

MUDr. Jan Žatecký, Ph.D. Chirurgické oddělení, Slezská nemocnice v Opavě, p. o., Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav Brno, Ústav nelékařských zdravotnických studií, Fakulta veřejných politik, Slezská univerzita Opava

Souhrn: Chirurgická léčba karcinomu prsu prošla během svého vývoje mnoha výraznými změnami, dnešní tendence směřují ke snižování radikality jak v oblasti prsu, tak v oblasti axily. Paleta chirurgických výkonů u pacientek s karcinomem prsu je velmi široká, proto je kladen důraz na pečlivé zvážení všech kritérií multidisciplinárním týmem ke stanovení personalizovaného postupu. Tento přehledový článek má za úkol představit aktuální možnosti chirurgické léčby karcinomu prsu s přehledem indikací dle aktuálních doporučení.

Klíčová slova: karcinom prsu, mastektomie, prs šetřící výkon, axilární disekce, biopsie sentinelové uzliny

Chirurgická léčba karcinomu prsu prošla v historii mnoha změnami. Od paušálně indikované radikální mastektomie zavedené v 19. století Williamem Halstedem, spočívající kromě resekce prsní žlázy i v resekci m. pectoralis major i minor, k dnes již standardním onkoplastickým prs šetřícím výkonům, které mají za úkol bezpečné odstranění tumoru s kosmeticky přijatelným výsledkem v oblasti prsu. Taktéž zákroky v oblasti axilárních uzlin směřují stále k menší radikalitě s nižší pooperační morbiditou.

Paleta možností chirurgické léčby karcinomu prsu je v dnešní době široká a základem je projednání konkrétní pacientky multidisciplinárním týmem a stanovení personalizovaného léčebného postupu se souhlasem pacienta či pacientky.

Tento přehledový článek má za úkol představit aktuální možnosti chirurgické léčby karcinomu prsu s přehledem indikací dle aktuálních doporučení.

Chirurgické výkony v oblasti prsu

Odstranění tumoru lze provést různými chirurgickými postupy, obecně můžeme tyto výkony rozdělit na mastektomii, kdy odstraňujeme celou prsní žlázu, a prs šetřící výkony, kdy prs ponecháváme a odstraňujeme pouze tumor s bezpečnostním lemem. Níže jsou rozebrány jednotlivé chirurgické výkony a jejich další modifikace.

Mastektomie je z dnešního pohledu definována jako odstranění celé prsní žlázy s přiléhající tukovou tkání, přičemž rozlišujeme mastektomii klasickou, kůži šetřící a subkutánní.

Při klasické mastektomii se spolu se žlázovým tělesem odstraňuje kožní kryt s areolomamilárním komplexem tak, aby bylo možné bez napětí lineárně sešít kranialní a kaudální kožní lalok bez kožních duplikatur. Základní dva typy chirurgického vedení incize a tím i výsledné jizvy jsou příčná a šikmá mastektomie. Výhodou šikmé mastektomie, u které jizva stoupá od mediální části kranialně směrem k axile, je lepší přístup k axilárním uzlinám, výhodou u příčné jizvy po mastektomii je naopak lepší kosmetický výsledek, zvláště pokud by se pacientka rozhodla v druhé době pro rekonstrukční výkon.

Kůži šetřící mastektomie (skin-sparing mastectomy) ponechává ve srovnání s klasickou mastektomií více kožního krytu, aby byla usnadněna následná rekonstrukce prsu plastickým chirurgem, a to buď okamžitě, nebo odloženě, vždy se u tohoto postupu ale

odstraňuje areolomamilární komplex (obr. 1). Modifikací operačního přístupu existuje řada, na našem pracovišti nejčastěji používáme přístup ve tvaru oka – těsně v okolí areolomamilárního komplexu kranialně a kaudálně s laterálním a mediálním rozšířením. Je možno ale použít i incizi jdoucí od areolomamilárního komplexu kaudálně, případně další pomocnou incizi v submamární rýze (tzv. jizva tvaru obráceného T). Kůži šetřící mastektomie může být pooperačně zatížena vyšší incidencí ischemické nekrózy kožního laloku a hematomu v ráně, studie ukazují, že mezi rizikovými faktory pro vznik pooperačních komplikací by mohla být anamnéza kardiovaskulárního onemocnění a věk nad 50 let [1].

Subkutánní mastektomie (nipple-sparing mastectomy) je výkon, u kterého se odstraňuje pouze prsní žláza, areolomamilární komplex se ponechává. Nejčastěji se používá jako profylaktický onkochirurgický výkon. Indikace u invazivního karcinomu a ductálního karcinomu *in situ* je dle aktuálních doporučení NCCN možná, i když v minulosti byl tento postup kontroverzní pro obavy z rizika recidivy v oblasti

Obrázek 1 Stav po kůži šetřící mastektomii přístupem ve tvaru oka a následnou lineární suturou.



areoly a mamily, které se ale ve studiích nepotvrdily [2, 3]. Kontraindikací je přítomnost invazivního karcinomu či mikrokalcifikací patrných na mamogramu v blízkosti areoly, krvavá sekrece z bradavky a Pagetova choroba [2, 4]. Přístup ke žláze je volen tak, aby byl výsledný kosmetický efekt co nejlepší, tedy nejčastěji periareolárně či ze submamární rýhy. Výkon může být doplněn okamžitou rekonstrukční fází v režii plastického chirurga nebo je rekonstrukce plánována v druhé době. Pooperačně může v důsledku zhoršeného prokrvení areolo-mamilárního komplexu dojít k jeho ischemii a sekundárnímu hojení, o čemž musí být pacientky před operačním výkonem poučeny.

Onkologická radikalita nesmí být snahou o lepší kosmetický výsledek ovlivněna, a proto pokud by histologické vyšetření prokázalo pozitivní resekční okraj u pacientek po kůži šetřící či subkutánní mastektomii, musíme v druhé době doplnit resekci kožního krytu, tedy výkon modifikovat na klasickou mastektomii.

Prs šetřící výkony (breast-conserving surgery; BCS) spočívají v odstranění zhoubného tumoru prsu s bezpečnostním lem tkáně bez nádorových buněk. Dle doporučení je bezpečnostní lem definován jako „no ink on tumour“, postačuje tedy, aby tumor nedosahoval mikroskopických okrajů resekátu, a širší lem tkáně bez tumoru tedy není potřebný [2, 5]. Prs šetřící výkon musí být vždy doplněn adjuvantní radioterapií, aby bylo dosaženo stejné onkologické účinnosti jako při klasické mastektomii [6]. Základní typy operačních přístupů spočívají v provedení poloobloukovité incize v horních kvadrantech a radiální incize v dolních kvadrantech prsu.

Existuje však mnoho jiných přístupů, které využívají technik plastické chirurgie a nazývají se onkoplastické prs šetřící výkony. Jejich úkolem je přijatelný kosmetický výsledek, kterého by běžným prs šetřícím výkonem nebylo možné dosáhnout. Jedná se např. o round-block resekci (obr. 2), u které je výsledná jizva schována na přechodu areoly a kůže prsu, dále např. vertikální mamoplastika, resekce typu batwing aj. [7]. Rizikem u prs šetřících výkonů je

Obrázek 2 Stav po round-block resekci pro periareolárně umístěný karcinom prsu, zaveden rukavicový drén, pacientka v minulosti po modelaci prsů.



histologický nález pozitivní resekční linie s nutností reoperace; lze indikovat buď reresekci, či mastektomii, rozhodnutí závisí na doporučení multidisciplinárního týmu a názoru pacientky.

Chirurgické výkony v oblasti axily

Součástí operačního výkonu v oblasti prsu je u invazivního karcinomu i operace v oblasti axily ke stanovení nádorového postižení uzlin. V minulosti se na výkony v oblasti axily nahlíželo jako na terapeutické, dnes se odborná veřejnost kloní k tomu, že se jedná spíše o diagnostické, resp. stagingové operace. Z tohoto důvodu je v axilární chirurgii patrná deeskalace radikality [8].

Zlatým standardem axilárního stagingu byla ještě před několika desítkami let axilární disekce I. a II. etáže. U této metody se odstraňují lymfatické uzliny I. a II. etáže ležící v oblasti fossa axillaris ohraničené kraniálně v. axillaris, dorzálně thorakodorzálním svazkem, m. latissimus dorsi a m. teres major, mediálně hrudní stěnou, na které leží m. serratus ant. a laterálně podkožím a m. biceps brachii s pažní kostí. Tento chirurgický výkon má bohužel vysokou morbiditu spočívající v paresteziích horní končetiny, poruchách motoriky a zvláště pak ve výskytu sekundárního lymfedému. Studie uvádějí incidenci těchto pooperačních komplikací přibližně ve 20 % případů [9]. Aktuálním standardem jsou tedy metody s nižší radikalitou v axile, která rezultuje ve snížení morbidity u pacientek. Axilární disekce I. a II. etáže stále zůstává používanou metodou, její indikace se ale postupem času stále více omezují.

Disekce III. etáže axilárních uzlin, tedy mediálně od m. pectoralis minor, je dle doporučení možná, ale výrazně zvyšuje pooperační morbiditu a dnes se v klinické praxi běžně neprovádí [10].

Metodou volby pro naprostou většinu pacientek s karcinodem prsu je v dnešní době biopsie sentinelové uzliny (sentinel lymph node biopsy, SLNB), která spočívá v nalezení a histologickém vyhodnocení první spádové či prvních spádových uzlin z daného prsu v oblasti axily. Předoperačně je pacientce aplikováno ^{99m}Tc na klinice či oddělení nukleární medicíny, které následně chirurgovi umožní sentinelovou uzlinu detekovat peroperačně na operačním sále pomocí gamma sondy. Další možností ozřejmění sentinelové uzliny je aplikace barviva (nejčastěji patentní modři), fluorescenčního barviva a moderní metodou je využití magnetické látky Magtrace [11, 12]. Sentinelová uzlina je následně vyšetřena patologem buď peroperačně kryobiopsií, či pomocí klasického histologického vyšetření dle zvyklostí pracoviště. Morbidita u pacientek po SLNB je mnohem menší ve srovnání s axilární disekcí I. a II. etáže a dlouhodobé komplikace se vyskytují vzácně [8]. Pokud ovšem nelze peroperačně nalézt sentinelovou uzlinu, je pacientka indikována k provedení axilární disekce I. a II. etáže. Jedinou absolutní kontraindikací k provedení SLNB je inflamatorní karcinom, kde trvá doporučení primární disekce axily [13].

Cílená axilární disekce (targeted axillary dissection, TAD) je novější metoda spočívající v označení patologické uzliny v axile markerem u pacientek, které jsou indikovány k neoadjuvantní chemoterapii (NAC). Po NAC dochází často k regresi patologické uzliny, která je bez adekvátního označení již nedohledatelná. Samotný operační výkon (tedy TAD) spočívá v klasické biopsii sentinelové uzliny v kombinaci s nalezením a vyšetřením označené patologické uzliny.

Studie SENTINA potvrdila, že vyšetření samotné sentinelové uzliny u pacientek s postižením axilárních uzlin a následnou regresí nálezu po NAC je zatíženo vysokou falešnou negativitou [14]. Caudle et al. následně prokázali, že patologická uzlina je lepším ukazatelem stavu axilárních uzlin než sentinelová uzlina [15]. Použití cílené axilární disekce tedy v praxi snižuje falešnou negativitu pod 5 %, což je bráno již jako akceptovatelná úroveň [15]. Je nutno dodat, že patologická uzlina může být i jedna ze sentinelových uzlin, Coufal et al. popisují ve své studii tuto situaci v 59 % případů, což ale nesnižuje senzitivitu cílené axilární disekce [16].

Dle aktuálních doporučení NCCN je možno použití metody značené patologické uzliny využít i u pacientek, u kterých není v léčebném schématu neoadjuvantní chemoterapie [2]. V praxi tedy provádíme klasickou biopsii sentinelové uzliny doplněnou o vyhodnocení označené patologické uzliny či uzlin stejně jako v případě cílené axilární disekce.

Axilární sampling je necílené odstranění minimálně tří až čtyř uzlin z I. etáže axily. Tato metoda byla ve studiích posouzena jako nedostatečně senzitivní z důvodu výskytu axilárních rekurencí u pacientek s karcinomem prsu [17], což může být způsobeno necíleným odběrem lymfatických uzlin, které nemusejí vypovídat o stavu ostatních uzlin v axile, jak vypovídá např. uzlina sentinelová. Axilární sampling je dnes spíše na ústupu, protože byl nahrazen přesnějšími metodami, jako jsou biopsie sentinelové uzliny nebo cílená axilární disekce u pacientek po NAC.

Personalizace chirurgické léčby při indikaci k typu výkonu

Prs šetřící výkon či mastektomii u pacientky indikujeme na základě mnoha kritérií, některé z nich jsou uvedeny níže.

Indikace v závislosti na přání pacientky

Část pacientek se kloní raději k radikálnějšímu výkonu v podobě mastektomie, a to buď z důvodů psychologických, či že se potenciálně mohou vyhnout adjuvantní radioterapii, která je po BCS standardní součástí, případně i reoperaci, která může následovat při pozitivních okrajích zjištěných patologem v resekatu. Ponechání parenchymu mléčné žlázy po BCS může být taktéž důvodem pro volbu mastektomie, ovšem studie porovnávající onkologickou bezpečnost mastektomie ve srovnání s BCS prokázaly, že obě metody jsou porovnatelné, pokud po BCS následuje adjuvantní radioterapie [6].

Počet a velikost ložisek, kosmetický výsledek

Cílem prs šetřících výkonů je alespoň přijatelný kosmetický výsledek. Pokud by z důvodu multicentricity či velikosti tumoru vznikla deformace operovaného prsu, je vhodnější indikovat mastektomii a zvážit rekonstrukci v režii plastického chirurga, případně ve spolupráci s plastickým chirurgem provést rozsáhlejší onkoplastický prs šetřící výkon.

Plánovaný rekonstrukční výkon

V případě, že je pacientka již před primární operací rozhodnuta o rekonstrukčním výkonu v oblasti prsu, je vhodné zvážit možnosti

subkutánní či kůži šetřící mastektomie ke zlepšení následného kosmetického výsledku rekonstrukční chirurgie.

Individuální charakteristiky

Indikace k jednotlivým typům chirurgických výkonů v oblasti prsu jsou do značné míry ovlivněny zkušenostmi operujícího chirurga, který na jejich základě indikuje pro pacientku nejvhodnější onkoplastický výkon (např. pro round-block resekci nejsou vhodné periferně uložené tumory zvláště u objemnějších prsů).

Volba typu výkonu v axile se řídí dle prokázaného postižení lymfatických axilárních uzlin pomocí zobrazovacích metod a core-cut biopsie. Pokud u pacientek bez neoadjuvantní chemoterapie v léčebném schématu nemáme podezření na postižení lymfatických uzlin, je primárně vždy indikována SLNB. Kontraindikace jsou inflamatorní karcinom a dle doporučení NCCN by přínos SLNB měl být zvážen u starších pacientů, pacientů s komorbiditami, u kterých axilární staging nebude měnit indikaci k adjuvantní terapii [2].

Pokud jsou i před operací zřetelné maximálně dvě patologické uzliny, aktuální guidelines doporučují jejich biopsickou verifikaci a označení. Během operačního výkonu jsou pak tyto patologické uzliny vyjmuty společně se sentinelovou uzlinou a vyhodnoceny. Dle studie ACOSOG Z0011 lze i při prokázaných makrometastázách ve dvou sentinelových uzlinách u pacientek s tumorem T1–T2 a plánovanou adjuvantní radioterapií vynechat axilární disekci bez rizika horší prognózy [18]. Pokud jsou prokazatelně postiženy tři a více axilárních lymfatických uzlin, přetrvává dle aktuálních doporučení indikace k axilární disekci I. a II. etáže.

U pacientek po neoadjuvantní chemoterapii je indikace odlišná a řídí se dle stavu axilárních uzlin před NAC a po ní. Zjednodušeně řečeno lze použít SLNB u pacientek s původně nepostiženými axilárními uzlinami, u původně patologických uzlin je vhodnější jejich označení a následná cílená axilární disekce. Při nálezů makrometastázy v sentinelové či původně patologické uzlině nebo přetrvávání většího postižení axilárních lymfatických uzlin po neoadjuvantní chemoterapii je nadále indikována axilární disekce I. a II. etáže [2, 19].

Problematika indikací k operačním výkonům je samozřejmě rozsáhlejší, nicméně její podrobný rozbor by přesáhl rámec tohoto sdělení. Chirurgická léčba karcinomu prsu může být také úplně vynechána po zvážení multidisciplinárního týmu u křečkých seniorů při pozitivitě hormonálních receptorů, kde přichází v úvahu hormonoterapie k zamezení progresu onemocnění.

Závěr

Možnosti chirurgické léčby karcinomu prsu jsou v dnešní době velmi široké, proto je kladen důraz na pečlivé zvážení všech kritérií multidisciplinárním týmem ke stanovení personalizovaného postupu pro každou pacientku. Cílem personalizace chirurgické léčby karcinom prsu je na prvním místě vždy onkologická bezpečnost s postupně se snižující radikality hlavně v oblasti axilly a s přijatelným kosmetickým výsledkem v oblasti prsu.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Plastický chirurg jako člen onkotýmu pro karcinom prsu

MUDr. Matěj Patzelt, Ph.D. | MUDr. Lucie Zárubová | MUDr. Michaela Večeřová | Klinika plastické chirurgie FN KV a 3. LF UK, Praha

Souhrn: Na léčbě karcinomu prsu se v současnosti podílí multidisciplinární tým odborníků, jehož členem je i plastický chirurg. Plastický chirurg v onkotýmu pomáhá s výběrem vhodné operační techniky a spolu s všeobecným chirurgem provádí okamžité rekonstrukce prsu. Provádí také risk redukující mastektomie u pacientek se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu. Pacientkám nabízí korekční a symetrizační operace po prs zachovných operacích a také léčbu lymfedému horní končetiny po zákrocích v axile. Plastický chirurg se v rámci onkotýmu pro karcinom prsu podílí nejen na výběru vhodného chirurgického výkonu, ale také zajišťuje celé spektrum rekonstrukčních a korekčních operací, které vedou ke zlepšení kvality života a lepší psychické pohodě pacientek.
Klíčová slova: karcinom prsu, plastický chirurg, onkoplastické výkony

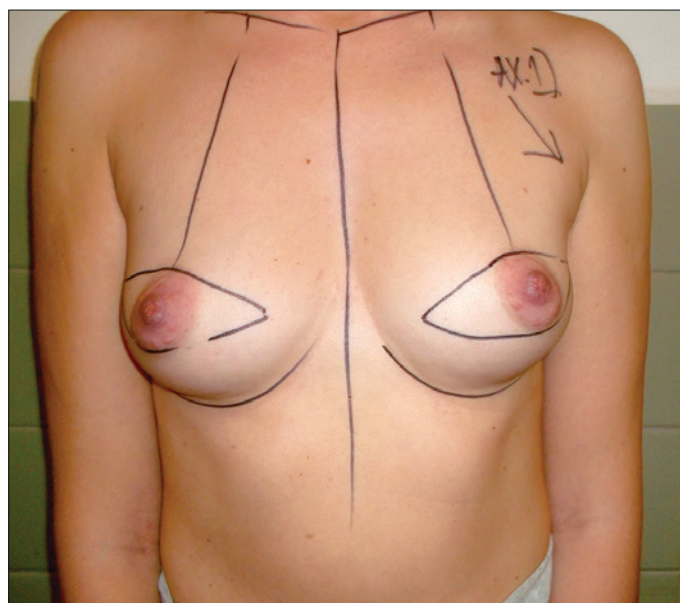
Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným tumorem u žen a každý rok je diagnostikován zhruba 2,3 milionu žen [1]. V posledních dekádách incidence tohoto onemocnění ve vyspělém světě narůstala, hlavně z důvodu lepší diagnostiky, nicméně úmrtnost v posledních letech klesá [2]. Moderní medicína však nehlídá pouze na přežití, ale také na kvalitu života pacientů. Proto by měl být součástí mamárního onkotýmu komplexních onkologických center kromě onkologa, radiologa, patologa a chirurga i plastický chirurg, který je zodpovědný hlavně za rekonstrukci prsu a estetický výsledek po léčbě karcinomu prsu.

Dříve byl plastický chirurg až na samém konci léčby karcinomu prsu. Obvykle byly pacientky odesílány do ordinace plastického chirurga k rekonstrukci prsu po dvou až pěti letech remise. Plastik následně vymýšlel plán rekonstrukce podle aktuálního nálezu, tedy po mastektomii, často po radioterapii a obvykle také v terénu jizvy, o kterou bylo špatně pečováno. Výsledky rekonstrukce nebyly mnohdy ideální, případně bylo nutné pro dobrý estetický efekt provést sérii operací. Tento postup byl pro pacientky psychicky, fyzicky i časově náročný.

Zlatým standardem je nyní však přítomnost plastického chirurga hned od začátku plánování léčby. Cílem je zhodnotit možnost budoucí rekonstrukce ještě před zahájením samotné léčby a případně také pomoci všeobecnému chirurgovi s plánováním operačních přístupů. Jedná se například o pacientky s velkými prsy, u kterých je vhodné provést místo kůži šetřící (skin-sparing, SSME) mastektomie (obr. 1) kůži redukující (skin-reducing, SRME) mastektomii. SRME spočívá v odstranění přebytečné kůže z modifikovaného náčrtu Wisse Pattern [3] (obr. 2). Plastický chirurg také samozřejmě pomáhá i s plánováním prs zachovných operací, kdy může doporučit vedení řezů s nejlepším estetickým výsledkem, například periareolární řez nebo řez z podprsny rýhy.

Postupně zaváděnou metodou v České republice je mastektomie s okamžitou rekonstrukcí. Jedná se o úzkou spolupráci všeobecného chirurga, který provádí mastektomii, a plastického chirurga, který v operaci pokračuje a provede okamžitou náhradu prsu implantátem, případně expandérem. Mastektomie s okamžitou rekonstrukcí podléhá schválení onkotýmu a její indikace se neustále rozšiřují. V zahraničí je tento postup indikován

Obrázek 1 Náčrt skin-sparing mastektomie.



Obrázek 2 Náčrt skin-reducing mastektomie.



i u pokročilých tumorů, kde je v plánu například i rozsáhlejší výkon v axile či následná radioterapie [4, 5]. Přínos tohoto postupu pro pacientky je jasný.

Rozsáhlé studie opakovaně potvrdily, že pacientky z tohoto postupu výrazně profitují a samozřejmě ho i preferují [6, 7]. Okamžitá rekonstrukce pacientkám zajistí větší psychickou pohodu, a jak samy říkají, do nemocnice přicházejí s prsy a s prsy také odcházejí. Výkon navíc nezvyšuje riziko selhání onkologické léčby či rekurence onemocnění [8]. V posledních letech je kůže šetřící mastektomie nahrazována bradavku šetřící (nipple-sparing) mastektomií.

Během výkonu obvykle plastický chirurg určí typ incize s důrazem na dobré prokrvení mamilloareolárního komplexu, všeobecný chirurg provede mastektomii a poté znovu plastik provede rekonstrukci prsu. Nipple-sparing mastektomie jsou indikovány u tumorů, které nepostihují areolo-mamilární komplex a nejsou ani v jeho blízkosti [9]. V současné době je ve vyspělém světě okamžitá rekonstrukce zlatým standardem léčby karcinomu prsu, proto je přítomnost plastického chirurga v mammoanotýmu klíčová.

Dalším úkolem plastického chirurga v onkotýmu jsou risk redukující operace u pacientek se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu. Jedná se o pacientky s genetickou mutací např. *BRCA 1*, *BRCA 2*, *PALB 2* a další či u pacientek se silnou rodinnou zátěží. Jedná se o specifické pacientky, které mají zdravá prsa a dobrovolně podstupují operaci vedoucí k jejich odstranění a náhradě nejčastěji silikonovým implantátem. Tyto pacientky často očekávají excelentní estetický výsledek, ideálně srovnatelný s augmentací prsů, a málokdy si připouštějí rizika spojená s operací včetně možné ztráty implantátu či nekrózy mamilloareolárního komplexu. Tyto pacientky vyžadují mnohdy opakované konzultace, citlivý a trpělivý přístup a hlavně dostatek času na zpracování všech informací. Úkolem plastického chirurga je jim tento servis poskytnout a následně provést risk redukující operaci, která ve většině

případů spočívá v odstranění prsní žlázy s ponecháním kůže a mamilloareolárního komplexu [10]. Pokud to kvalita kůže a podkoží jen trochu dovolí, výkon se kombinuje s okamžitou rekonstrukcí prsu, buď implantátem, tukem, nebo volným lalokem z podbřišku.

Plastický chirurg také pomáhá se zlepšením kvality života u pacientek, které podstoupily prs zachovnou operaci. Těmto pacientkám může plastik nabídnout symetrizační operaci, kdy druhostranný prs zmenší a zmodeluje ke tvaru a velikosti prsu po prs zachovné operaci (obr. 3). Pokud výkon schválí revizní lékař, je potom hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Ženy také často trápí nevzhledné jizvy, nerovnosti a také postaktinické změny, kdy je kůže na prsu tuhá, zvrásněná a prosáklá. V takovém případě může plastický chirurg pomocí lipofillingu kůži zregenerovat. Jedná se o odběr tuku pomocí liposukce, nejčastěji z oblasti břicha a stehen. Tuk je zpracován a vyčištěn a následně tenkými kanylami aplikován do podkoží a do jizev (obr. 4). Tuk se zde poté integruje a proroste cévami.

Kromě výplně má tuk i regenerační vlastnosti, a to díky kmenovým buňkám, které obsahuje, stimuluje regeneraci kůže a tvorbu kolagenních vláken. Díky tomu se zlepšuje elasticita i vzhled kůže [11]. V určitých případech může plastik pomocí modelace či sérií excizi korigovat deformity operovaného a ozářeného prsu. Koriguje takto například malpozici mamilloareolárního komplexu, vtažené jizvy či nerovnoměrnou distribuci parenchymu mléčné žlázy. V neposlední řadě také edukuje pacientky o péči o jizvy, tak aby byl terén pro rekonstrukci co nejlépe připraven, tedy aby kůže byla dostatečně elastická, kvalitní a jizva jemná a volná vůči spodině.

Novinkou na poli plastické chirurgie je supermikrochirurgie lymfatického systému. Pacientky po samplingu či exenteracích axily obvykle trápí lymfedém horní končetiny, který je velmi špatně léčitelný a značně snižuje pacientkám kvalitu života. Plastický chirurg může těmto pacientkám nabídnout lymfo-venózní

Obrázek 3 Pacientka po SSME vlevo, tatáž pacientka po rekonstrukci prsu vpravo s rekonstrukcí mamilloareolárního komplexu a modelací levostranného prsu.



Obrázek 4 Kolečce tuku pro lipofilling a následně jeho aplikace.



anastomózu či přenos paketu uzlin do axily. Jedná se o náročné mikrochirurgické výkony, při kterých se provádí anastomózy na cévách o průměru několik desetin milimetru. Cílem operace je obnovit lymfatickou drenáž horní končetiny a odtok lymfy do žilního systému [12].

Přítomnost plastického chirurga v onkotýmu pro karcinom prsu je klíčová pro psychiku pacientek. Onkolog řídí komplexní léčbu, chirurg provádí radikální operaci a plastik nabízí výhled do budoucna a dává pacientkám naději, že na konci léčby budou moci

odložit epitézu, získají znovu prsa a ztracenou sebedůvěru. Tím, že se pacientky setkají s plastikem na začátku své léčby, dokážou lépe překonat strach z operace a dalších navazujících léčebných modalit.

Plastický chirurg se v rámci onkotýmu pro karcinom prsu podílí nejen na výběru vhodného chirurgického výkonu, ale také zajišťuje celé spektrum rekonstrukčních a korekčních operací, které vedou ke zlepšení kvality života a lepší psychické pohodě pacientek.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Adjuvantní radioterapie časného karcinomu prsu – „jiný pohled“

doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. LF UK, Praha

Souhrn: Radioterapie se v adjuvantní léčbě pacientek s karcinomem prsu používá již několik desetiletí. Zlepšuje lokoregionální kontrolu, specifické přežití a celkové přežití. Vývoj v diagnostice a léčbě karcinomu prsu však neustále mění pohled na její využití. Mění se stratifikace pacientek dle rizika recidiv, používání adjuvantní systémové léčby, frakcionace a techniky radioterapie. Radioterapie se více individualizuje. Podrobná znalost dostupných důkazů je zásadní pro mezioborové diskuze a pro to, abychom našim pacientům poskytli optimální vodítko při rozhodovacím procesu. V článku se věnujeme hlavně aktuálním tématům kombinace radioterapie s léčbou systémovou a hypofrakcionovaným režimům v adjuvantní léčbě karcinomu prsu.

Klíčová slova: časný karcinom prsu, radioterapie, systémová léčba, hypofrakcionované režimy

Radioterapie (RT) je jednou z důležitých léčebných modalit používaných spolu s chirurgickou a systémovou léčbou při terapii karcinomu prsu. Mnoho studií prokázalo význam RT jako adjuvantní léčby u časného karcinomu prsu po prs šetřícím výkonu [1]. Indikace k adjuvantní radioterapii je založena především na souboru klinicko-patologických faktorů, jako jsou velikost nádoru, postižení lymfatických uzlin, stav hormonálních a HER2 receptorů, věk a přidružená onemocnění pacientky. Testy genové exprese, které jsou komerčně dostupné a používané pro indikaci adjuvantní chemoterapie, se stále častěji používají i k určení indikace adjuvantní radioterapie [2].

K individualizaci adjuvantní radioterapie přispívá také rozvoj nových technik radioterapie, znalost molekulárních změn u konkrétního nádoru, rozvoj systémové léčby. Na druhé straně se ale objevuje řada nových otázek a situací.

Jednou z nich je **kombinace adjuvantní radioterapie s léčbou systémovou**. Hormonálně pozitivní nádory jsou v převážné většině léčeny dlouhodobou adjuvantní **hormonální terapií**. K nejdéle používaným preparátům patří tamoxifen.

Několik preklinických a retrospektivních studií ukázalo, že současné podávání tamoxifenu a ozařování prsu by mohlo vyvolat zvýšené riziko plicní fibrózy. Klíčovým mechanismem vysvětlujícím vznik plicní fibrózy při kombinaci tamoxifenu a RT by mohla být indukce syntézy TGFβ [3].

V prospektivní randomizované studii zkoumali Bentzen et al. vliv tamoxifenu na výskyt plicní fibrózy u pacientek léčených mastektomií a adjuvantní RT. Zjistili statisticky významné až dvojnásobné zvýšení výskytu fibrózy, pokud pacientky současně s RT užívaly tamoxifen [4]. Některé spíše retrospektivní studie to však nepotvrdily.

V současnosti probíhá randomizovaná studie, která porovnává riziko radiací způsobené plicní toxicity u pacientek, které dostávají tamoxifen současně nebo sekvenčně s RT (NCT00896155) [5]. Zatím máme k dispozici spíše více důkazů o tom, že kombinace RT a tamoxifenu riziko radiací indukované plicní toxicity zvyšuje, a že by tudíž neměly být podávány současně.

U určité rizikovější skupiny hormonálně pozitivních pacientek je indikováno upfront podání inhibitorů aromatáz (IA). V roce 2007 Bollet et al. uvedli, že IA a RT mohou být podávány současně

menopauzálním pacientkám s přijatelnými výsledky bezpečnosti i s dobrou účinností [6]. Bezpečnost IA a souběžné adjuvantní RT byla rovněž prokázána ve studii CO-HO-RT, prospektivní randomizované studii fáze II [7]. Autoři nezjistili zvýšení kožní toxicity u pacientek, které dostávaly letrozol a souběžnou normofrakcionovanou RT prsu. Tyto výsledky naznačují, že IA by mohly být nasazeny i před nebo během RT.

U hormonálně pozitivního HER2 negativního vysoce rizikového karcinomu prsu je na základě výsledků studie MonarchE výhodné podání CDK4/6 inhibitorů, konkrétně abemaciclibu [8]. V této studii byl abemaciclib podáván až po radioterapii hlavně z důvodu možného potencování vedlejších účinků a zvýšeného rizika pneumonitidy.

Pesh et al. recentně studovali účinky CDK4/6 a záření na několika preklinických modelech karcinomu prsu [9]. Prokázali, že krátkodobá léčba ER+ buněčných linií inhibitory CDK4/6 vedla ke změně v mnoha buněčných drahách včetně potlačení signalizace buněčného cyklu a změn v odpovědi na poškození DNA.

Trastuzumab u HER2 pozitivních pacientek se často podává souběžně s lokoregionální RT. Hlavním problémem při kombinaci **anti-HER terapie** a lokoregionální RT prsu by mohlo být riziko kumulativní kardiální toxicity. V roce 2009 provedli Halyard et al. doplňkovou studii ke studii NCCTG fáze III N9831, v níž zkoumali akutní a pozdní bezpečnost této kombinace u 982 pacientek (adjuvantní léčba) [10]. Mezi jednotlivými rameny nebyly zjištěny významné rozdíly ve výskytu akutní kožní reakce, pneumonitidy, dyspnoe, kašle, dysfagie nebo jiných příznaků. Při mediánu sledování 3,7 roku léčby RT s trastuzumabem se nezvýšila relativní četnost srdečních příhod bez ohledu na stranu léčby. Ani v další rozsáhlé analýze odléčených pacientek nebyla pozorována významná kardiální toxicita kromě mírného poklesu ejekční frakce levé komory (LVEF), který se během blokády HER2 očekává [11]. Zdá se tedy, že trastuzumab a pertuzumab mohou být podávány současně s RT.

Od uveřejnění výsledků studie KATHERINE se u pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu po neoadjuvantní léčbě a po operaci s patologickým invazivním reziduálním onemocněním podává trastuzumab emtansin (T-DM1) [12]. Tyto pacientky jsou indikovány

i k lokoregionální radioterapii. Ve studii byla léčba podávána současně. Zolcsák et al. také nedávno v retrospektivní studii u 14 pacientů ukázal, že T-DM1 podávaný současně s lokoregionální RT byl dobře tolerován, aniž by došlo k vyšší kardiální toxicitě [13].

V roce 2022 byly také publikovány výsledky studie fáze II ATEMPT. Z 299 pacientek 289 podstoupilo RT celého prsu a 10 pacientek ozáření lůžka tumoru. Z pacientek s ozářením celého prsu 40,2 % v rameni T-DM1 a 41,5 % pacientek s trastuzumabem obdrželo hypofrakcionovanou RT ($\geq 2,5$ Gy/frakce). Kožní toxicita (stupeň ≥ 2) byla pozorována u 33,9 % pacientek v rameni T-DM1 a 23,2 % v rameni s trastuzumabem ($p = 0,11$). U pacientek s konvenční frakcionací mělo 44,7 % kožní toxicitu stupně ≥ 2 ve srovnání se 17,9 % pacientek, které dostávaly hypofrakcionaci ($p < 0,001$). U pěti pacientek se po RT vyskytla pneumonitida (T-DM1: $n = 4$; 1,0 %; TH: $n = 1$; 0,9 %). Hypofrakcionace vedla k nižší akutní kožní toxicitě stupně ≥ 2 , a to i při současné anti-HER2 terapii [14].

U triple negativního karcinomu se dostává do popředí zájmu **imunoterapie**. Pembrolizumab prokázal účinnost v neoadjuvantním podání u pacientek stadia II a III (KEYNOTE 522) a byl pro tuto indikaci schválen FDA [15]. Po operaci byly pacientky indikovány i k adjuvantnímu podání pembrolizumabu. Primárními cílovými ukazateli byly patologická kompletní odpověď v době definitivního chirurgického zákroku a přežití bez příhod. Ve studii byla imunoterapie aplikována až dva týdny po dokončení adjuvantní RT.

Po neoadjuvantní chemoterapii je po operaci v případě reziduálního onemocnění v některých případech vhodné podávání kapecitabinu na základě studie CREATE-X. V ní byla radioterapie ve většině případů podávána před kapecitabinem [16]. Současná radioterapie by mohla zvyšovat riziko kožní toxicity, avšak toto nebylo potvrzeno. Radiační dermatitida se významně nelišila mezi kohortou s kapecitabinem a RT ani u stupně 2, ani u stupně 3 [17].

U BRCA pozitivních pacientek se využívají **PARP inhibitory**, i když zatím jen u metastatického onemocnění. Dá se ale očekávat jejich užití i v časnějších fázích onemocnění. V roce 2015 Jagsi et al. publikovali údaje o toxicitě ve studii fáze I, která zahrnovala 30 pacientek, jež dostávaly lokoregionální RT pro lokální recidivu triple negativního karcinomu prsu a PARP inhibitor (veliparib). Zpočátku byla kombinace dobře snášena, pouze s jedním případem radiací indukované dermatitidy stupně 4 [18].

V nedávné době Loap et al. oznámili první výsledky studie RADIOPARP fáze I, která hodnotila kombinaci olaparibu a RT u 24 pacientek s triple negativním karcinomem [19]. Při jednoletém sledování nebyl zaznamenán žádný případ s léčbou související toxicity stupně ≥ 3 [20]. Přestože jsou tyto výsledky velmi povzbudivé, zdá se, že před rutinním současným podáváním je vhodnější vyčkat na výsledky dalších prospektivních studií.

Trendem a prakticky již standardem jsou v adjuvantní radioterapii karcinomu prsu **hypofrakcionované režimy**. Účinnost a bezpečnost třítydenního hypofrakcionovaného režimu byla

prokázána v metaanalýze devíti randomizovaných studií [21]. Při srovnání s konvenčním čili normofrakcionovaným režimem (50 Gy v 25 frakcích) nebyl rozdíl ve specifickém přežití, v desetiletém celkovém přežití ani ve výskytu lokálních recidiv. Nebyl rozdíl ani v pozdní toxicitě, akutní toxicita byla dokonce nižší. Podmínkou použití vyšší dávky na frakci je dávková homogenita v cílovém objemu. Data podporují tzv. mírnou (moderate) hypofrakcionaci jako standardní léčbu pro RT celého prsu (40 Gy v 15 frakcích nebo 42 Gy v 16 frakcích).

Nyní máme k dispozici další údaje z novějších studií, jako je dánská studie DBCG-HYPO [22], a také studie u mladších žen, které v drtivé většině podporují mírnou hypofrakcionaci s podobnými nebo v některých koncových ukazatelích lepšími výsledky a s nižší toxicitou ve srovnání se standardní frakcionací [23].

Podle ESTRO doporučení by mělo být nabídnuto mírné hypofrakcionované ozáření celého prsu (40 Gy v 15 frakcích) bez ohledu na věk, patologické stadium nádoru, typ karcinomu prsu, stav chirurgických okrajů, provedení boostu nádorového ložiska, velikost prsu, přítomnost duktálního karcinomu *in situ* (DCIS) prsu, onkoplastickou operaci zachovávající prs a použití systémové léčby [24].

Údaje z randomizované čínské studie [25], podskupiny ze studií START [26], jakož i z několika dalších kohortových studií [27] podporují mírnou hypofrakcionaci jako rozumnou alternativu ke konvenční léčbě u pacientů s indikací k ozařování uzlin.

Další studie ještě více zkracují celkovou dobu léčby, tedy používají ještě vyšší dávku na frakci.

Studie fáze III FAST Forward na 4 096 pacientech ukázala, že ozáření celého prsu dávkou 26 Gy v 5 denních frakcích vede při mediánu sledování 6 let ke stejné míře lokální kontroly jako třítydenní režim [28]. Tyto režimy by mohly být vhodné zejména u starších pacientek, které nejsou ideální pro vynechání RT nebo částečné ozáření prsu po prs zachovávajícím zákroku z důvodu patologických rizikových faktorů nebo u hůře mobilních pacientek. S ohledem na covid-19 byla ultrahypofrakcionace v posledních letech v mnoha zemích přijata jako prostředek ke zkrácení léčby a počtu návštěv. Podle názoru expertů se i tento režim stane brzy standardem [29].

Tolik diskutované téma rizika **kardiotoxicity** levostranné RT se zdá být podstatně sníženo rutinním používáním techniky deep inspiration breath holding (DIPH). Cílem této techniky je aplikovat záření pouze v určité fázi dechového cyklu, kdy jsou prsa a hrudní stěna co nejdále od srdce. Tato technika je velmi efektivní pro razantní snížení dávky na srdce. Do metaanalýzy bylo zahrnuto 41 studií s celkem 3 599 pacientkami s levostranným karcinomem prsu. Technika DIPH významně snížila dávku v srdci, dávku v levé koronární arterii i dávku v ipsilaterální plicí [30]. Technika se již standardně používá na většině českých radioterapeutických pracovišť.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura0

Adjuvantní a neoadjuvantní léčba časného HER pozitivního karcinomu prsu. Specifika léčby HER2 pozitivního / HR pozitivního karcinomu prsu

MUDr. Adam Paulík Klinika onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice a LF UK Hradec Králové

Souhrn: Karcinom prsu je heterogenní skupina nádorů lišících se etiologií, molekulárními charakteristikami, klinickou prezentací, senzitivitou k různým modalitám léčby a prognózou. Současná pozitivita ER nebo PR a HER2 receptoru je přítomna přibližně v 50 % všech HER2 pozitivních karcinomů prsu a je spojena (obecně) s lepší prognózou. Nicméně tyto klinické parametry jsou pouhou hrubou aproximací základních molekulárních podtypů, které se vyskytují i v rámci HR+/HER2+ karcinomů a jsou podkladem značné heterogenity i u této podskupiny karcinomů prsu. Pohybují se od vysoce agresivních tumorů podobných basal-like karcinomům (HER2 enriched tumory) až po vysoce příznivé (tzv. triple pozitivní tumory, TPBC), s klinickou prezentací podobnou nádorům luminal-A. Úkolem výzkumu je selekce pacientek s příznivými subtypy karcinomu prsu s možností bezpečné deeskalace léčby (redukce chemoterapie, vynechání chemoterapie s aplikací samotné hormonální a anti-HER2 léčby, zkrácení doby anti-HER2 léčby atd.) a na druhé straně identifikace pacientek s agresivními subtypy, u kterých i přes nadějně časně výsledky terapie existuje vysoké riziko systémového relapsu, a je tedy snaha naopak o zintenzivnění terapie ještě v časných stadiích s co nejvyšší redukcí rizika návratu nemoci (potenciace terapie v postneoadjuvanci – T-DM1, neratinib, zařazení časně duální blokády atd.).

Klíčová slova: patologická kompletní remise (pCR), trastuzumab, pertuzumab, duální HER2 blokáda, cross-talk, HER2-enriched subtyp, TPBC, neratinib

Karcinom prsu představuje čtvrtinu všech malignit diagnostikovaných ročně a je nejčastější příčinou úmrtnosti na zhoubné nádory u žen. Asi 15–25 % všech karcinomů prsu je definováno jako HER2 pozitivní, tj. vykazují zvýšenou membránovou expresi HER2 proteinu (detekováno imunohistochemicky) nebo amplifikaci genu kódujícího tento protein (detekováno *in situ* hybridizací).

Jako je karcinom prsu heterogenní skupinou různých nemocí z pohledu etiopatogeneze, klinického průběhu, prognózy a citlivosti k různým modalitám léčby, i HER2 pozitivní (HER2+) karcinom prsu se dále dělí na základě genetického profilování na několik subtypů: luminal-A, luminal-B, HER2-enriched a basal-like, přičemž nejčastější je HER2-enriched (obohacený) – přibližně v 50–60 % případů.

Receptor HER2 je součástí rodiny pro epidermální růstový faktor (Erb) zahrnující receptory HER1 (EGFR), HER3 a HER4 a jako jediný z této rodiny nemá žádný známý ligand, ale jeho biologická aktivita je podmíněna tvorbou dimerů s ostatními HER2 receptory (nejčastěji heterodimery).

V případě jeho overexpresie nebo amplifikace dochází k signální transdukcii zprostředkované dráhou PI3K/AKT/mTOR a RAS/RAF/MAK/MAPK vedoucí ke zvýšenému malignímu chování nádorové buňky. Následkem jsou nepříznivé biologické/klinické charakteristiky HER2+ karcinomu prsu v rámci neselektované HER2+ populace:

- ▶ vyšší proliferativní aktivita;
- ▶ nižší stupeň diferenciací (tj. vyšší grading);
- ▶ nižší hladiny exprese estrogenového (ER) a progesteronového (PR) receptoru;

- ▶ vyšší aneuploidie;
- ▶ vyšší četnost vzdálených metastáz do viscerálních orgánů (plíce, játra, mozek);
- ▶ relativní rezistence k hormonální terapii (vzhledem ke cross-talk signalizaci mezi HR a HER2 dráhou);
- ▶ senzitivita k cílené terapii zaměřené proti HER2 receptoru.

Hormonálně pozitivní a HER2 pozitivní karcinom prsu – heterogenní subpopulace

Současná pozitivita ER nebo PR a HER2 receptoru je přítomna přibližně v 50 % všech HER2+ karcinomů prsu. Mezi HR+ a HR–tumory je v řadě studií pozorován signifikantní rozdíl v prognóze nemoci, kdy nádory HR+ (a zvláště ER+/PR+/HER2+, tzv. triple pozitivní karcinom prsu, TPBC) vykazují lepší celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS) a přežití bez nemoci (DFS). Všechny tyto klinické parametry jsou pozitivně korelovány se stupněm ER a PR exprese, ale na druhou stranu se zvyšující se expresí ER/PR klesá pravděpodobnost dosažení patologické kompletní remise (pCR) po neoadjuvantní systémové terapii (obr. 1, 2). Nicméně u těchto vysoce hormonálně pozitivních (luminálních) tumorů nekoreluje zdaleka tolik dosažení pCR s celkově příznivou prognózou oproti agresivním subtypům karcinomu prsu (především TNBC a HER2-enriched tumory) [1, 2].

Pacientky s HR–/HER2+ tumory vykazují vyšší četnost relapsů v prvních pěti letech od diagnózy s následným poklesem, zatímco pacientky s HR+/HER2+ (a to především TPBC) mají četnost relapsů konzistentní i přes deset let od diagnózy. Je zde také rozdíl

v lokalizaci první rekurence: u HR+/HER2+ tumorů je signifikantně vyšší četnost kostního postižení na rozdíl od plicního, jaterního a mozkevého postižení, které je častější u HR-/HER2+ nádorů [3, 4]. Je vidět, že HR+/HER2+ subtyp se v těchto parametrech chová spíše jako lumenální HR+/HER2- nádory.

Zajímavým zjištěním je také fakt, že nejlepší prognózy dosahují TPBC, zatímco nádory s absencí exprese buď estrogenového nebo progesteronového receptoru mají horší prognózu. Důležité je, že nádory ER-/PR+/HER2+ mají prognózu dokonce horší než nádory bez exprese HR (tj. ER-/PR-/HER2+), ale dle současných mezinárodních doporučení jsou řazeny mezi HR+ pozitivní karcinomy prsu (a měly by tedy být i léčeny hormonální léčbou, což je vysoce kontroverzní) [5, 6].

Analýzou transkripční aktivity na úrovni mRNA bylo stanoveno několik bazálních (intrinzních) subtypů karcinomu prsu:

- ▶ luminal A;
- ▶ luminal B;
- ▶ HER2-enriched,
- ▶ basal-like;
- ▶ normal-like;
- ▶ claudin-low.

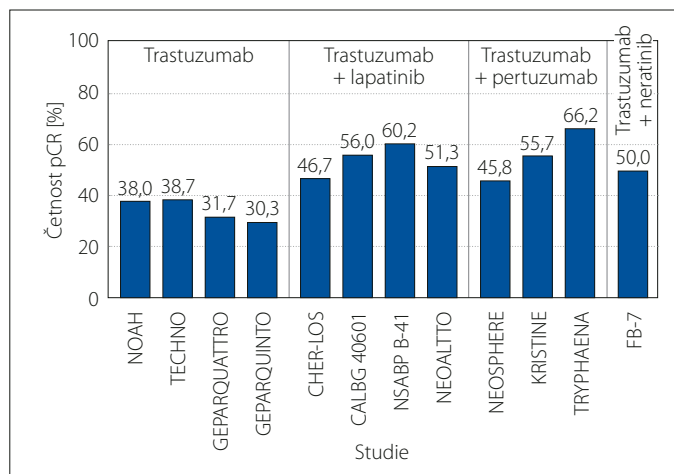
V kombinované analýze studií NEOSPHERE, PAMELA, CALGB40601, CherLOB a NeoALTTO byla na základě stanovení transkripční (fenotypové) aktivity HER2 dráhy (mRNA) pomocí multigenového testu PAM50 analyzována populace 802 pacientek s klinicky pozitivním HER2 karcinomem prsu [7]. Bylo zjištěno, že pouze 47 % jich spadá mezi tzv. HER2-enriched (obohacený) subtyp, 24 % jsou luminal A, 20 % luminal B a 9 % normal-like. Ve studii PAMELA byla provedena analýza HER2+ karcinomů prsu v závislosti na stavu exprese hormonálních receptorů: z hormonálně pozitivních (HR+) bylo pouze 49 % HER2-enriched, zatímco luminal A a luminal B tvořily 29 a 21 %. Naproti tomu u HR- tumorů HER2-enriched subtyp zastupoval celých 85 %, zbytek byly nádory basal-like (12 %) a normal-like (3 %) [8].

Klinický HER2 status, podle něhož indikujeme léčbu, se tedy plně nepřekrývá s fundamentálním molekulárním subtypem (genotyp ≠ fenotyp). To je i důvod rozdílné prognózy a účinnosti anti-HER2 terapie u HER2+ nádorů s expresí nebo bez exprese hormonálních receptorů, neboť každá z těchto skupin je tvořena jiným zastoupením rozdílných molekulárněbiologických podskupin. HR-/HER2+ vykazují nejhorší prognózu ze všech karcinomů prsu, ovšem také nejvyšší četnost dosažených léčebných odpovědí (ORR, pCR) při kombinované léčbě cílené proti HER2 receptoru, a to z důvodu nejvyššího procentuálního zastoupení subtypu HER2-enriched.

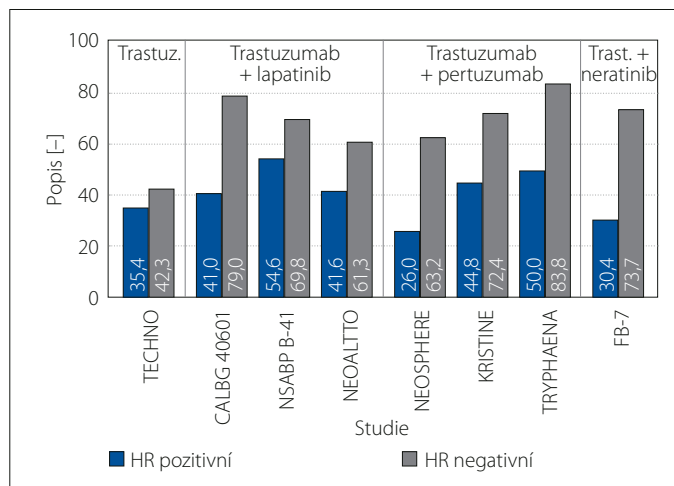
Neoadjuvantní terapie HER2 pozitivního karcinomu prsu

U lumenálních HER2- nádorů prsu je v poslední době znatelný ústup od neoadjuvantní terapie, neboť i u většiny pN1 tumorů (1–3 pozitivní uzliny) je při použití multigenomových testů riziko rekurence (ONCOTYPE [9, 10], MAMMAPRINT [11]) zjištěno, že tyto pacientky mají dobrou prognózu, která se aplikací chemoterapie nezlepší, a můžeme ji tedy s klidným srdcem (a zlepšením kvality života pacientek) vynechat. Zcela jiná situace je u agresivních

Obrázek 1 Vývoj četnosti patologické kompletní remise (pCR) – neselektovaná populace.



Obrázek 2 HER2 pozitivní karcinomu prsu s HR pozitivitou a HR negativitou jsou rozdílné nemoci.



subtypů karcinomu prsu (tj. triple negativních a HER2+), kde naopak v posledních letech došlo k předstnutí (bio)chemoterapie z adjuvance i do časných resektabilních stadií (cT2 cN0) v rámci konceptu neoadjuvantní léčby (indikace a výhody neoadjuvantní léčby + problematika prognostické role pCR + prediktory pCR viz [12]). Důvodem je možnost *in vivo* posouzení účinnosti neoadjuvantní terapie s možností záměny v postneoadjuvanci za odlišný režim léčby (trastuzumab emtansin – T-DM1 u HER2+ nebo kapecitabinu u TNBC) se zásadním zlepšením prognózy u pacientek s nedostatečnou léčebnou odpovědí na neoadjuvanci vyjádřenou nedosažením pCR (studie KATHERINE [13], resp. CREATE-X [14]).

V současné době je základem všech neoadjuvantních režimů HER2+ karcinomů prsu kombinace anti-HER2 léčby s chemoterapií. U metastatického HR+/HER2+ karcinomu prsu je chemoterapie v kombinaci s trastuzumabem jednoznačně účinnější než kombinace trastuzumabu s hormonální terapií (ERR: 60 vs. 20–28 %) [15]. Stejně tak u HR+/HER2+ karcinomů je prokázáno, že co do četnosti pCR je superiorní chemoterapie oproti hormonální terapii: ve studii ADAPT byla četnost pCR v rameni s T-DM1 41 % oproti rameni s trastuzumabem a hormonální léčbou (15,1 %;



Kadcyla[®]

trastuzumab emtansin

Proměňte okamžik

V LÉČBĚ PACIENTEK
S HER2 POZITIVNÍM ČASNÝM
KARCINOMEM PRSU¹

Kadcyla
snižuje riziko
IDFS* o 50 %¹

ZNĚNÍ INDIKACE DLE SPC:¹ Přípravek Kadcyla v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s časným HER2-
pozitivním karcinodem prsu, kteří mají reziduální invazivní onemocnění v prsu a/nebo mízních uzlinách po neoadjuvantní léčbě na bázi
taxanů a léčbě cílené proti HER2.

Základní informace o přípravku • **KADCYLA 100 mg a 160 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. Účinná látka:** trastuzumab emtansin. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen Německo. **Registrační číslo:** EU/1/13/885/001 a 002. **Indikace:** • Časný karcinom prsu (eBC): Přípravek Kadcyla v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s časným HER2-
pozitivním karcinodem prsu, kteří mají reziduální invazivní onemocnění v prsu a/nebo mízních uzlinách po neoadjuvantní léčbě na bázi taxanů a léčbě cílené proti HER2. • Metastazující karcinom prsu (mBC): Přípravek Kadcyla v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-
pozitivním, neresekabilním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinodem prsu, kteří byli dříve léčeni trastuzumabem a taxanem, a to samostatně nebo v kombinaci. Pacienti buď: byli dříve léčeni pro lokálně pokročilé nebo metastatické onemocnění nebo měli onemocnění, k jehož rekurenci došlo v průběhu adjuvantní léčby nebo do 6 měsíců po jejím ukončení. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka trastuzumab emtansinu je 3,6 mg/kg tělesné hmotnosti podávaného formou intravenózní infuze každé 3 týdny (21 denní cyklus). Délka léčby: Časný karcinom prsu (eBC)-pacienti mají být léčeni celkem 14 cykly léčby, pokud nedojde k recidivě nebo nezhadatelné toxicitě. Metastazující karcinom prsu (mBC)-pacienti mají být léčeni do progresse nemoci nebo nepřijatelné toxicity. Ke zvládnutí symptomatických nežádoucích účinků může být nutné dočasné přerušování léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby trastuzumab emtansinem dle doporučení uvedených v SPC. První dávka má být podána v intravenózní infuzi trávající 90 minut. Pacient má být sledován během infuze a nejméně 90 minut po podání první dávky k zachycení horečky, třesavky nebo jiných reakcí souvisejících s infuzí. Je třeba pečlivě sledovat místo infuze k zachycení případné podkožní infiltrace během podání. Byly pozorovány případy opožděného epidermálního poranění nebo nekrózy po extravazaci*. Pokud byla předchozí infuze dobře snášena, může být následná dávka trastuzumab emtansinu podána v infuzi trávající 30 minut. Pacient má být sledován během infuze a nejméně 30 minut po infuzi. Aby se zabránilo chybám při podání léku, je nutné zkontrolovat označení na lahvičce a ubezpečit se, že je připravován a podáván přípravek Kadcyla (trastuzumab emtansin) a nikoli jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab nebo trastuzumab deruxtekan). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** **Trombocytopenie:** U pacientů léčených trastuzumab emtansinem byla často hlášena trombocytopenie nebo pokles počtu trombocytů a byl to nejčastější nežádoucí účinek vedoucí k ukončení léčby, snížení dávky a přerušování léčby. Doporučuje se kontrolovat počet trombocytů před každou dávkou. **Hemoragie:** Při léčbě byly hlášeny případy krvávacích příhod, včetně krvácení do centrálního nervového systému, respiračního a gastrointestinálního systému. **Hepatotoxicita:** V klinických studiích byla při léčbě pozorována hepatotoxicita především ve formě asymptomatického zvýšení hladin transamináz v séru (stupeň 1-4). Zvýšení hladiny transamináz bylo zpravidla přechodné s maximem osmý den po podání a s následnou úpravou na stupeň 1 nebo méně před dalším cyklem. Byl pozorován také kumulativní účinek na transaminázy. Při léčbě byly pozorovány případy závažných poruch jater a žlučových cest včetně nodulární regenerativní hyperplazie jater (NRH) a polékového poškození jater. Při diagnóze NRH je nutno léčbu trvale ukončit. Před zahájením léčby a před podáním každé dávky má být zkontrolována funkce jater. Při léčbě pacientů s poruchou funkce jater je nutná opatrnost. **Neurotoxicita:** U pacientů mají být průběžně klinicky sledovány známky/příznaky neurotoxicity. **Dysfunkce levé srdeční komory:** U pacientů léčených trastuzumabem emtansinem byl pozorován pokles ejekční frakce levé komory (LVEF) na < 40 %. Před zahájením léčby a také v pravidelných intervalech během léčby má být prováděno standardní kardiologické vyšetření. Podle potřeby má být v případě výskytu dysfunkce levé srdeční komory dávkování odloženo nebo léčba ukončena. **Plicní toxicita:** U pacientů s diagnostikovanou intersticiální plicní nemocí nebo pneumonitidou se doporučuje trvale ukončení léčby trastuzumab emtansinem s výjimkou radiční pneumonitidy v adjuvantní léčbě, kde má být léčba trvale ukončena pro stupeň ≥ 3 nebo stupeň 2 neodpovídající na standardní léčbu. Pacienti s křidlovou dušností související s pokročilým nádorem nebo komorbidity a souběžnou plicní radioterapií mohou mít vyšší riziko plicních příhod. **Reakce v místě injekce:** Extravazace trastuzumabu emtansinu během intravenózní injekce může vést k lokální bolesti. Výjimečně se mohou vyskytnout případy závažných tkáňových lézí a epidermální nekrózy. Dojde-li k extravazaci, musí se infuze okamžitě ukončit a pacient se má pravidelně vyšetřovat, neboť k nekróze může dojít během dnů až týdnů po infuzi*. **Klinicky významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. Vzhledem k možnému zvýšení expozice DM1 a toxicity se trastuzumab emtansin nemá podávat souběžně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, claritromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nefinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin, vorikonazol). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly krvácení, pyrexie, trombocytopenie, dušnost, bolest břicha, muskuloskeletální bolest a zvracení. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nauzea, únava, muskuloskeletální bolest, krvácení, bolest hlavy, zvýšení transamináz, trombocytopenie a periferní neuropatie. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥3 byly trombocytopenie, zvýšení transamináz, anémie, neutropenie, únava, hypokalemie. **Dostupná balení přípravku:** Injekční lahvička o obsahu 15 ml (100 mg) nebo 20 ml (160 mg). Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku. **Podmínky uchování:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. **Datum poslední revize textu:** 27. 1. 2022 **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další podmínky viz www.sukl.cz. **Farmakovigilance program:** Pokud pacientka otěhotní během léčby přípravkem Kadcyla nebo během 7 měsíců po podání poslední dávky, nahlaste prosím okamžitě těhotenství na Roche linku pro hlášení nežádoucích účinků czech_republic.pa_susa@roche.com či na +420 602 298 181. V průběhu těhotenství, při kterém byl plod vystaven účinku Kadcyla, a během prvního roku života kojence budete požádáni o poskytnutí doplňujících informací. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu Kadcyla a poskytnout příslušné informace regulačním autoritám (SUKL), zdravotnickým pracovníkům a dalším pacientům. **Antikoncepce u mužů a žen:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby trastuzumabem emtansinem a po dobu 7 měsíců po podání poslední dávky trastuzumabu emtansinu používat účinnou antikoncepci. Muži pacienti nebo jejich partneři mají také používat účinnou antikoncepci. **Těhotenství:** Nejsou k dispozici údaje o použití trastuzumabu emtansinu u těhotných žen. Trastuzumab – souběžně s trastuzumabem emtansinem – může při podání těhotným ženám způsobit poškození nebo úmrtí plodu. Při postmarketingovém sledování byly u těhotných žen léčených trastuzumabem hlášeny případy oligohydramionu, některé spojené s fatální hypoplazií plíce. Studie s maytansinem – blízké příbuzné chemická látka ze stejné skupiny maytansinoidů jako DM1 – u zvířat naznačují, že lze očekávat, že DM1 – cytotoxická komponenta trastuzumabu emtansinu inhibující mikrotubuly – bude mít teratogenní a potenciálně embryotoxický efekt. Podání trastuzumabu emtansinu těhotným ženám se nedoporučuje a ženy mají být informovány o možném poškození plodu, než otěhotní. Pokud žena otěhotní, musí ihned kontaktovat svého lékaře. Pokud je těhotná žena léčena trastuzumabem emtansinem, doporučuje se pečlivě sledování multidisciplinárním týmem. **Kojení:** Není známo, zda se trastuzumab emtansin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že mnoho léčivých přípravků je vylučováno do lidského mateřského mléka, a vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojenců dětí mají ženy ukončit kojení před zahájením léčby trastuzumabem emtansinem. Ženy mohou začít kojit 7 měsíců po ukončení léčby. **Fertilita:** Nebyly provedeny studie reprodukční ani vývojové toxicity u trastuzumabu emtansinu. **Další informace o přípravku** získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku KADCYLA, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

* Všímáte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. Souhrn údajů o přípravku Kadcyla, 27. 1. 2022.

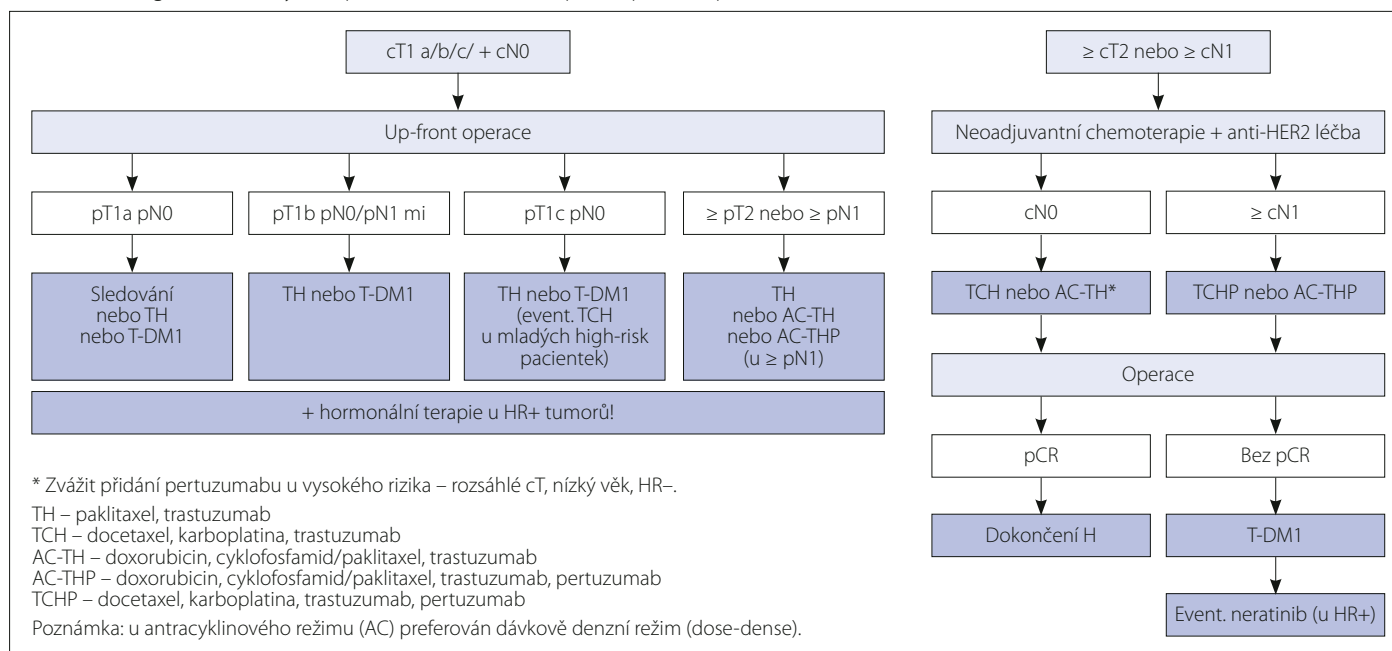
*IDFS – invasive disease free survival / doba do invazivního onemocnění.

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f
186 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111, www.roche.cz

M-CZ-0000995



Obrázek 1 Algoritmus léčby HER pozitivního karcinomu prsu. Upraveno podle [29].



$p < 0,001$), ovšem přidání hormonální léčby k T-DM1 nevedlo ke zvýšení četnosti oproti T-DM1 samotnému (41,5 %, $p < 0,001$) [16].

Pravděpodobnost dosažení pCR je negativně korelována se stupněm HR exprese, kdy se stoupající expresí klesá pravděpodobnost dosažení pCR (analýza studií Neo-Sphere, NeoALTTO, GeparQuinto, ACOSOG Z1041, CALGB 40601, NOAH, TBCRC006) [17].

Nicméně vzhledem k příznivé (lepší) prognóze HR+/HER2+ (a především TPBC) oproti HR–/HER2+ není u pacientek s HR+/HER2+ dosažení pCR spojeno s dalším zlepšením prognózy (HR pro EFS: 0,58; 95% CI: 0,42–0,82 u HR+/HER2+; HR: 0,25; 95% CI: 0,18–0,34 u HR–/HER2+; HR: 0,63; 95% CI: 0,38–1,04 u tumoru luminal-A) [1, 2]. Každopádně je v neoadjuvantních studiích s kombinovanou chemoterapií a anti-HER2 léčbou pozorováno výrazně vyšší zastoupení pCR v kohortě pacientek s HR– tumory oproti pacientkám s hormonální pozitivitou, a to až o více než 30 % (obr. 1, 2).

Adjuvantní terapie

Adjuvantní anti-HER2 léčba v kombinaci s chemoterapií je indikována od stadia pT1b pN0 M0 a výše (\pm od stadia pT1a). Standardní doba podávání je dle studie HERA 1 rok (po 12letém follow-up HR: 0,74; 95% CI: 0,64–0,86; $p < 0,0001$, absolutní snížení rizika o 6,5 %), a to i přesto, že četnost přestupu do ramene s trastuzumabem (cross-over) činila 52 % [18]. Účinnost trastuzumabu na BCSS (breast cancer specific survival) byla nejnižší a bez statistické positivity ($p = 0,26$) u tumorů s expresí obou receptorů ER a PR > 30 %. Tyto výsledky ještě v lepší podobě potvrdila joint analýza studií NSA-BP B-31 a NCCTGN9831 (HR: 0,63; 95% CI: 0,54–0,73; $p < 0,001$, absolutní snížení rizika o 8,8 %) [19].

Prodloužení doby anti-HER2 léčby na 2 roky se nesesetalo s úspěchem (HERA), ale na druhou stranu jsou k dispozici určitá data podporující možnost zkrácení doby adjuvantního podávání trastuzumabu. Bezpečnou možností léčby u HER2+ tumorů < 3 cm a cN0 představuje kombinace 12 cyklů týdenního podávání

paklitaxelu s podáváním trastuzumabu po dobu 1 roku. V jednoramenné studii APT (91 % T1, 67 % HR+) bylo dosaženo 7letého DFS 93,3 %, kdy horší prognóza byla zaznamenána v kohortě pacientek s HR– tumorem (7leté DFS: 90,7 vs. 94,6 % u HR+) [20].

V této kohortě je při velikosti tumoru 2–3 cm již ke zvážení přidání antracyklinového režimu k taxanovému. Zásadní studií posledních let, která změnila klinickou praxi, byla studie KATHERINE [13]. V ní byly pacientky, které po neoadjuvantní chemoterapii s anti-HER2 léčbou nedosáhly pCR, randomizovány k pokračujícímu podávání trastuzumabu do celkové doby jednoho roku nebo ke 14 cyklům T-DM1. Po 3 letech došlo v rameni s T-DM1 k redukci iDFS na polovinu (primární end-point, HR: 0,5; 95% CI: 0,39–0,64; $p < 0,001$). Absolutní snížení iDFS činilo tedy klinicky vynikajících 11 %.

V analýze podskupin byl benefit T-DM1 zachován bez ohledu na věk, postižení uzlin, předlěčenost pertuzumabem, mutační status *PIK3CA* nebo pozitivitu HR. Další dvě studie potvrdily přínos adjuvantní terapie pertuzumabem (APHINITY) [21] a neratinibem (EXTENET) [22] v adjuvantní terapii high-risk časných HER2+ karcinomů prsu a tato léčba se již stala zlatým standardem. Ve studii APHINITY bylo prokázáno, že přidání pertuzumabu k trastuzumabu a standardní adjuvantní chemoterapii u high-risk pacientek (N+ nebo T > 1 cm HR–, grade 3, věk < 35 let) po mediánu sledování 8,4 roku (101 měsíců) snižuje riziko iDFS v ITT populaci o 23 % (HR: 0,77; 95% CI: 0,66–0,91; 88,4 vs. 85,8 %, absolutní benefit 2,6 %).

Nejvyššího benefitu bylo dosaženo především u vysoce rizikové subpopulace s pozitivními lymfatickými uzlinami, kde absolutní benefit 8letého iDFS činí 4,9 % (HR: 0,72; 95% CI: 0,60–0,87; 86,1 vs. 81,2 %). Konzistentně s předchozí analýzou byl efekt pertuzumabu pozorován nezávisle na expresi hormonálních receptorů. Ve studii EXTENET byla zkoumána prodloužená adjuvantní terapie tyrosinkinázovým inhibitorem (TKI) neratinibem v délce trvání 1 roku po dokončené (neo)adjuvantní terapii trastuzumabem u pacientek

s cN1 nebo bez dosažení pCR. V rameni s neratinibem bylo prokázáno po mediánu follow-up 5 let snížení rizika iDFS (primární endpoint) o 42 % (HR: 0,58; 95% CI: 0,41–0,82, absolutní benefit 5,1 %) u podskupiny s HR+ tumory a intervalem < 1 rok od ukončení terapie trastuzumabem a zahájení terapie neratinibem. U této populace došlo také k numerickému zlepšení OS v 8 letech (HR: 0,79; 95% CI: 0,55–1,13, absolutní benefit 2,1 %).

Zajímavým výsledkem studie je absence benefitu neratinibu u HR– tumorů. Z 354 pacientek ve skupině HR+/ $<$ 1 rok, které podstoupily neoadjuvantní léčbu, jich 295 nedosáhlo pCR. U této podskupiny bylo v rameni s neratinibem dosaženo absolutního benefitu v 5letém iDFS 7,4 % (HR: 0,60; 95% CI: 0,33–1,07) a v 8letém OS 9,1 % (HR: 0,47; 95% CI: 0,23–0,92).

Hormonálně pozitivní a HER2 pozitivní karcinom prsu – cross-talk a nutnost duální blokády

Z preklinických dat vyplývá, že ER a HER2 signální dráhy fungují jako bypasseové stimulační růstové dráhy maligní buňky a že zablokování jedné z nich vede ke kompenzační mitogenní a proliferativní aktivaci dráhy druhé. Z tohoto důvodu byla před zavedením cílené terapie proti HER2 receptoru/dráze popisována rezistence k endokrinní terapii u HER2+ karcinomu prsu: HER2 downstream aktivace vede k aktivaci ER dráhy a k rezistenci k hormonální terapii. Ovšem při blokáde HER2 signální cesty dochází ke zvýšení transkripční aktivity ER genů a ke znovunavození senzitivity k hormonální blokáde. Od této doby je k dispozici řada klinických důkazů, že k účinné stimulaci apoptózy nádorové buňky, prevenci rezistence k hormonální/anti-HER2 terapii a klinickému benefitu je zapotřebí blokáda jak ER, tak HER2 dráhy, tedy tzv. duální blokáda.

Bylo publikováno několik studií potvrzujících benefit u pacientek s metastatickým HER2+ karcinodem prsu v parametru ORR (celková léčebná odpověď), PFS a klinického benefitu (CBR = CR + PR + SD v době trvání \geq 24 týdnů) u kombinace trastuzumabu a anastrozolu vs. anastrozol (TAnDEM) [23], trastuzumabu a letrozolu vs. letrozol (eLEcTRA) [24] nebo lapatinibu a letrozolu vs. letrozol [25] – ORR: 20 vs. 7 %, 27 vs. 13 %, 28 vs. 15 %. Zajímavým zjištěním je, že existuje podskupina HR+/HER2+ tumorů prsu, u nichž v proliferativní stimulaci nádorového růstu dominuje estrogenová dráha a HER2 dráha (i když dle imunohistochemie a *in situ* hybridizace hodnocená jako HER2 pozitivita) je dle zhodnocení

transkripční aktivity na úrovni mRNA nemá (tedy se jedná vlastně o „falešnou HER2 pozitivitu“).

U těchto tzv. triple pozitivních karcinomů prsu s dominantní signální estrogenovou dráhou je možná i dostatečnou léčebnou modalitou samotná hormonální terapie, která ve zmíněných třech studiích zaznamenala: klinický benefit ve třetině případů, 20 % pacientek bez progresu v 1 roce, třetina pacientek naživu ve 3 letech (TAnDEM), subpopulace grade 1–2 bez viscerálních metastáz s PFS > 15 měsíců.

Preklinická data o synergismu hormonální a cílené terapie zaměřené proti HER2 receptoru mají oporu i v klinických datech. Z řady studií a metaanalýz je průkazné statisticky i klinicky signifikantní prodloužení OS a DFS u populace pacientek léčených v adjuvanci chemoterapií, anti-HER2 terapií a hormonální léčbou oproti populaci pacientek bez hormonální léčby. Současně není popisován terapeutický rozdíl mezi použitím inhibitorů aromatázy a tamoxifenem [26–28].

Závěr

I v rámci agresivního subtypu karcinomu prsu, tj. tzv. HER2+ karcinomu, lze na preciznější molekulární úrovni diferencovat další podtypy, a to jak vysoce agresivní (HER2-enriched), které se prognózou a klinickým chováním přibližují nádorům triple negativním (basal-like), tak nádory s vysokou expresí hormonálních receptorů, které vykazují chování jako nádory luminal-A.

Na základě současných dat je základem terapie HR+/HER2 karcinomu prsu synergická blokáda obou růstových drah (\pm chemoterapie), která výrazně zlepšuje výsledky léčby a prognózu oproti monoterapii cílené pouze na jednu dráhu.

Úkolem současného výzkumu je selekce pacientek s příznivými subtypy karcinomu prsu s možností bezpečné deeskalace léčby (redukce chemoterapie, vynechání chemoterapie s aplikací samotné hormonální a anti-HER2 léčby, zkrácení doby anti-HER2 léčby atd.) a na druhé straně identifikace pacientek s agresivními subtypy, u kterých i přes nadějně časně výsledky terapie existuje vysoké riziko systémového relapsu, a je tedy snaha naopak o zintenzivnění terapie ještě v časných stádiích s co nejvyšší redukcí rizika návratu nemoci (potenciace terapie v postneoadjuvanci – T-DM1, neratinib, zařazení časně duální blokády atd.).

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

HER2 pozitivní karcinom prsu: současná praxe a pohled do budoucna

MUDr. Marta Krásenská | prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D. Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav a LF MU, Brno

Souhrn: Karcinom prsu s nadměrnou expresí receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor patří k nepříznivým formám onemocnění s rizikem časného relapsu, rychlé progresse, orgánové diseminace včetně vysokého rizika postižení centrálního nervového systému. Jak časný záchyt onemocnění, tak účinné metody používané v neoadjuvantní a adjuvantní léčbě a také v terapii pokročilého onemocnění zlepšují prognózu nemocných. Toto sdělení se věnuje poznatkům, o které se opírá současná praxe, a pohledu do budoucna.

Klíčová slova: HER2 pozitivní karcinom prsu, trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansin, trastuzumab deruxtecan, margetuximab, studie

Bodem obratu v prognóze onemocnění HER2 pozitivním karcinomem prsu bylo uvedení první cílené léčby, trastuzumabu, do běžné klinické praxe na přelomu 20. a 21. století. Nejprve byl podáván v léčbě diseminovaného onemocnění, později jako adjuvantní léčba a stále častěji také v neoadjuvanci časného, operabilního karcinomu prsu. Trastuzumab zvyšuje šanci na dlouhodobou stabilizaci metastatického onemocnění a na trvalé uzdravení v časných stadiích nemoci. V současné době je již k dispozici řada účinných látek, které jsou používány v různých indikacích.

Adjuvantní a neoadjuvantní léčba

Několik klinických studií fáze III ověřilo benefit přidání **trastuzumabu**, monoklonální protilátky proti extracelulární doméně HER2 receptoru, ke standardní adjuvantní chemoterapii onemocnění s nadměrnou expresí HER2 [1–6]. Standardem je 12měsíční léčba, která zlepšuje dobu do progresse, snižuje asi o polovinu riziko vzdálené recidivy a riziko smrti o třetinu ve srovnání se samotnou chemoterapií. Byl prokázán benefit v kombinaci s chemoterapií na bázi antracyklinů, sekvenčního podání antracyklinů a taxanů (AC-T) a také u režimu bez antracyklinů (docetaxel s karboplatinou, TCH), který je zatížen nižším rizikem kardiotoxicity ve srovnání s režimem obsahujícím antracykliny.

Klinická studie BCIRG-006 (NCT00021255) randomizovala 3 222 žen s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu do tří ramen – AC → docetaxel (AC-T), AC → docetaxel a trastuzumab (AC-T + trastuzumab) nebo docetaxel, karboplatina a trastuzumab (TCH).

Výskyt kongestivního srdečního selhání a asymptomatického poklesu srdeční funkce byl signifikantně vyšší ve skupině léčené režimem AC-T + trastuzumab ve srovnání s režimem TCH ($p < 0,001$).

Skupina léčená antracykliny a trastuzumabem prokázala malý, avšak statisticky nesignifikantní benefit ve srovnání s režimem TCH. Neantracyklinový režim TCH je možné použít jako alternativu zejména pro pacientky s vyšším rizikem kardiotoxicity.

Několik studií testovalo kratší podání trastuzumabu. Ve studii FINHER [7] měly pacientky prospěch z léčby trvající pouze 9 týdnů, v kombinaci s chemoterapií vinorelbinem nebo docetaxelem a následně antracyklinovým režimem FEC. Několik studií později

Tabulka 1 Studie s kratším podáváním adjuvantního trastuzumabu. Upraveno podle [37].

Studie	Počet pacientů	Předem specifikované rozpětí non-inferiority	HR (95% CI)
6 měsíců vs. 12 měsíců			
PHARE [38]	3 380	1,15	1,28 (1,05–1,58)
HORG [39]	481	1,53	1,57 (0,86–2,10)
PERSEPHONE [8]	4 089	1,31	1,07 (0,93–1,24)
9 týdnů vs. 12 měsíců			
Short-HER [40]	1 253	1,29	1,15 (0,91–1,46)
SOLD [41]	2 174	1,30	1,39 (1,12–1,72)

srovnávalo **kratší podání trastuzumabu** v délce 6 měsíců se standardní 12měsíční léčbou.

Studie PERSEPHONE ($n = 4 088$) prokázala non-inferioritu kratšího podání [8], v následné metaanalýze studií zahrnující 11 381 pacientek byla prokázána superiorita standardní, 12 měsíců trvající léčby ve srovnání s kratší léčbou v parametru celkového přežití (OS) (HR: 1,22; 95% CI: 1,07–1,39; $p = 0,003$) a DFS (HR: 1,19; 95% CI: 1,08–1,3; $p < 0,001$) [9].

Výskyt **nežádoucích kardiálních příhod** byl při kratším podání trastuzumabu výrazně nižší (RR: 0,4; 95% CI: 0,32–0,49; $p < 0,001$). Pacientky s low-risk HER2+ karcinomem prsu mohou být na základě výsledků této metaanalýzy léčeny kratším podáváním trastuzumabu.

Jinou metodou deeskalace adjuvantní léčby HER2+ karcinomu prsu je redukce adjuvantní chemoterapie. U malých HER2+ karcinomů s negativními uzlinami je možné vynechat podání antracyklinů a pacientky léčit konkomitantním podáním paklitaxelu v dávce 80 mg/m² týdně po dobu 12 týdnů a trastuzumabem.

Do nerandomizované prospektivní klinické studie fáze II (APT trial, Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer) bylo zařazeno 406 nemocných s nádory T ≤ 3 cm N0 (91 % tumorů bylo T1N0). Primárním cílem studie bylo dosažení přežití bez invazivního onemocnění ve 3 letech

≤ 5 %. Výsledky studie prokázaly 3letý DFS 98,5 %, 5letý DFS 96,3 % a 7letý DFS 93,3% [10].

Delší sledování nemocných v této studii však ukázalo vyšší riziko pozdního relapsu u nemocných s negativní expresí hormonálních receptorů (7letý DFS 90,7 %; 95% CI: 84,6–97,2) ve srovnání se SR+ HER2+ fenotypem (7letý DFS 94,6 %; 95% CI: 91,8–97,5) [11].

Eskalace adjuvantní léčby

Asi 30 % pacientek léčených v adjuvanci trastuzumabem ve studii HERA zaznamenalo při mediánu sledování 11 let relaps onemocnění [2]. Nebyl prokázán vliv delšího podání trastuzumabu v délce 2 roky ve srovnání se standardní délkou 1 rok na další redukci rizika recidivy.

Strategie prodloužení blokady HER2 na 2 roky se ukázala efektivní v klinické studii ExteNET, kde byly pacientky po standardní terapii (adjuvantní chemoterapie a trastuzumab na 12 měsíců) s vyšším rizikem relapsu (pozitivní uzliny nebo reziduum invazivního karcinomu po neoadjuvantní léčbě) randomizovány k podání tyrosinkinázového inhibitoru **neratinibu** v dávce 240 mg denně po dobu 1 roku, nebo placebo. Při mediánu sledování 5 let byl prokázán rozdíl v iDFS 5,1 % v podskupině onemocnění s pozitivní expresí hormonálních receptorů a benefit v OS [12]. Pacientky, které nedosáhnou pCR po neoadjuvantní léčbě s trastuzumabem, mají signifikantně horší prognózu.

V současné klinické praxi je indikován v těchto situacích v adjuvanci **trastuzumab emtansin** (T-DM1, Kadcyla) na základě výsledků klinické studie KATHERINE, nicméně také data z dlouhodobého sledování efektivity neratinibu v klinické studii ExteNET prokazují klinicky významné zlepšení prognózy pacientek s reziduálním invazivním onemocněním po neoadjuvantní léčbě (absolutní benefit, 5leté iDFS 7,4 % a 8leté OS 9,1 %). Neratinib byl v této studii také účinný v prevenci mozkových metastáz [12, 13].

Data ze studií s neoadjuvantní léčbou a terapií diseminovaného HER2 karcinomu prsu ukázala, že vyšší protinádorové aktivity dosahuje **duální blokádou HER2 receptoru**. Vyšší procento dosažených kompletních patologických remisí v neoadjuvanci u onemocnění léčených tyrosinkinázovým inhibitorem lapatinibem, trastuzumabem a chemoterapií přineslo velká očekávání pro adjuvantní léčbu [14].

Výsledky klinické studie ALTTO však neprokázaly klinicky významný benefit této kombinace [15]. Zlepšení prognózy nemocných prokázala v klinické studii APHINITY duální blokádou HER2 receptoru trastuzumabem a pertuzumabem v kombinaci s chemoterapií. Největší benefit z léčby měly pacientky s přítomnými rizikovými faktory (postižení uzlin, negativní exprese hormonálních receptorů) [16].

Pertuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka, jejíž mechanismus účinku je komplementární k účinku trastuzumabu, váže se na jinou doménu receptoru HER2, po navázání brání heterodimerizaci s jinými receptory rodiny HER. Obě protilátky indukují na protilátce závislou buněčnou imunitu. Kromě intravenózního trastuzumabu a pertuzumabu je k dispozici také subkutánní forma spojující obě účinné látky společně s hyaluronidázou v jedné injekci (Phesgo) [17].

Posílení protinádorové imunitní odpovědi přidáním checkpoint inhibitoru ke standardní neoadjuvantní léčbě HER2 pozitivního onemocnění s vysokým rizikem relapsu (T2–4, N1–3, M0), zahrnující chemoterapii (antracyklin a taxan) a duální blokádou HER2 (trastuzumab a pertuzumab), bylo předmětem klinické studie IMpassion050. Pacientky byly léčeny standardní léčbou, k níž byl v neoadjuvantní i adjuvantní fázi přidán atezolizumab nebo placebo. Atezolizumab neprokázal signifikantní benefit v parametru dosažených pCR v celé ITT populaci (62,7 vs. 62,4 %; $p = 0,9551$) ani v podskupině s PD-L1 pozitivitou ($p = 0,1846$) [18].

V **neoadjuvanci** zvyšuje **trastuzumab** přidáný ke standardní chemoterapii na bázi antracyklinů a taxanů procento dosažených patologických kompletních remisí (pCR: 38 vs. 19 %) a zlepšuje přežití bez události (3letý EFS: 71 vs. 56 %; HR: 0,59; $p = 0,013$) [19]. Trastuzumab může být podáván intravenózně nebo subkutánně. **Duální blokádou HER2** (trastuzumab s lapatinibem nebo trastuzumab s pertuzumabem) v kombinaci s chemoterapií zvyšuje v neoadjuvanci procento dosažených pCR, avšak dosud nebyl prokázán benefit v přežití [20, 21]. Pertuzumab získal akcelerované doporučení FDA pro neoadjuvantní léčbu žen s časným HER2 pozitivním karcinodem prsu větším než 2 cm (T2) nebo s postižením uzlin.

V případě rezidua invazivního tumoru po neoadjuvantní chemoterapii na bázi taxanů (s antracyklinem nebo bez něj) a biologické terapii trastuzumabem nebo duální inhibicí HER2 je možné nabídnout pacientkám **trastuzumab emtansin** (T-DM1) v počtu 14 cyklů. V klinické studii fáze III KATHERINE [22] dosáhl trastuzumab emtansin ve srovnání s trastuzumabem zlepšení invazivního DFS (HR: 0,50; $p < 0,001$), iDFS ve 3 letech byl 88,3 vs. 77,0 %. Data OS jsou dosud nezralá a prozatím nebyla statisticky signifikantní (HR: 0,7; 95% CI: 0,47–1,05).

V rameni s T-DM1 pacientky častěji přerušovaly léčbu pro NÚ (18,0 vs. 2,1 %). Nejčastějšími byla kromě trombocytopenie a elevace jaterních testů senzoričká neuropatie odeznívající po ukončení léčby. Benefit T-DM1 byl prokázán ve všech podskupinách pacientek včetně těch, které byly léčeny v neoadjuvanci duální blokádou HER2.

Metastatické onemocnění (MBC)

Standardní léčbou první linie HER2+ MBC je **taxan v kombinaci s duální blokádou HER2 trastuzumabem a pertuzumabem**, která zlepšuje dobu do progresu (PFS) o 6 měsíců a OS o 16,3 měsíce (OS: 0,69, medián OS: 40,8 měsíce). Osm roků přežívá 37 % nemocných léčených ve studii CLEOPATRA [23, 24]. Pacientky s HR+ HER2+ metastatickým onemocněním mají dle klinické studie PERTAIN prospěch z úvodní chemoterapie taxanem a duální HER2 blokádou, ale také z hormonoterapie inhibitorem aromatázy podaným po ukončení chemoterapie.

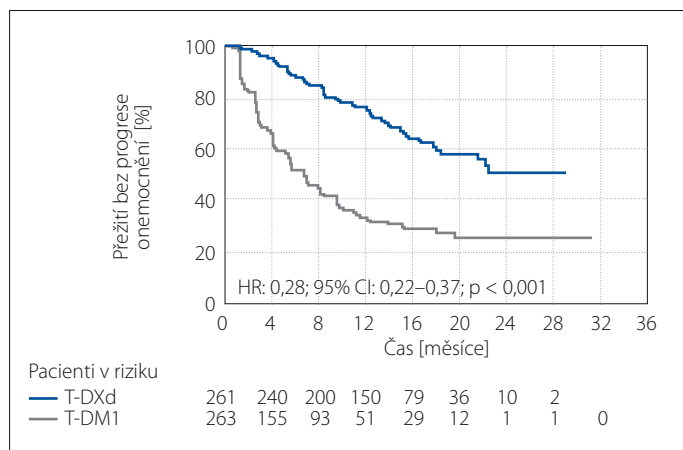
Tradičně byl ve druhé linii léčby po selhání trastuzumabu a pertuzumabu indikován **trastuzumab emtansin** (T-DM1), konjugát monoklonální protilátky a cytostatika, na základě klinické studie EMILIA [25, 26]. V této studii prodloužil trastuzumab emtansin ve srovnání s kapecitabinem a lapatinibem PFS (medián PFS: 9,6 vs. 6,4 měsíce; HR: 0,65) a OS (medián OS: 29,9 vs. 25,9 měsíce).

Trastuzumab emtansin byl v klinické studii TH3RESA [27, 28] účinný u těžce předléčených pacientek s metastatickým onemocněním

ve srovnání s terapií trastuzumabem a docetaxelem (medián PFS: 6,2 vs. 6,5 měsíce; medián OS: 22,7 vs. 15,8 měsíce; HR: 0,68; $p = 0,007$).

Novým standardem druhé linie léčby se však stal jiný konjugát protilátky a cytostatika, inhibitoru topoizomerázy, **trastuzumab deruxtecan** (T-DXd). Podává se nitrožilní infuzí v dávce 5,4 mg/kg 1× za 3 týdny. Jeho efektivita byla ověřena srovnáním s T-DM1 v klinické studii Destiny-Breast03, v níž byla většina pacientek (99,6 %) předléčena pro diseminované onemocnění trastuzumabem, 62,1 % pertuzumabem, polovina nejméně první linií cílené anti-HER2 terapie a 28 % nemocných minimálně třemi liniemi léčby. V rameni s T-DXd bylo ve 12 měsících 75,8 % pacientek bez progresu nemoci ve srovnání s 34,1 % v rameni s T-DM1 (HR: 0,28; $p = 7,8 \cdot 10^{-22}$, medián PFS v rameni s T-DM1 byl 6,8 měsíce, v rameni s trastuzumab deruxtecanem zatím nebyl dosažen) [29].

Obrázek 1 Studie s trastuzumab deruxtecanem: Kaplanova-Meierova analýza přežití bez progresu onemocnění. Upraveno podle [36].



T-DXd byl účinný ve všech předem definovaných podskupinách včetně pacientek s mozgovými metastázami. Klinicky významným NÚ může být lékem indukovaná intersticiální pneumonitida (asi u 13,6 % pacientek, u 2,2 % měla fatální průběh), zásadní je její časný záchyt a nasazení terapie.

V rameni s T-DM1 byla častější trombocytopenie a zvýšené transaminázy. Další významnou lékovou skupinou, která prokázala účinnost v terapii HER2+ MBC, jsou tyrosinkinázové inhibitory. **Tucatinib** je perorální tyrosinkinázový inhibitor, který se vysoce selektivně váže na kinázovou doménu HER2 a minimálně inhibuje receptor pro epidermální růstový faktor. Tucatinib byl účinný v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem v klinické studii HER2CLIMB u nemocných ve výborném výkonnostním stavu (PS 0–1), které byly předléčeny trastuzumabem, pertuzumabem a T-DM1. Zařazovány byly také pacientky s mozgovými metastázami.

Tucatinib prokázal zlepšení v parametrech doby do progresu (medián PFS: 7,8 vs. 5,6 měsíce v rameni s placebem; HR: 0,54; $p < 0,001$) a OS (medián OS: 21,9 vs. 17,4 měsíce; HR: 0,66; $p = 0,005$). Z léčby profitovaly pacientky bez mozgových metastáz a také nemocné s diseminací do CNS. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3 byly průjem, palmo-plantární dysestezie, elevace transamináz [30].

Neratinib má svoje místo v adjuvantní léčbě. Jde o ireverzibilní pan-HER tyrosinkinázový inhibitor, který byl testován v klinické

studii fáze III NALA v kombinaci s kapecitabinem u nemocných s pokročilým nebo metastatickým HER2+ karcinomem prsu, předléčeným minimálně dvěma liniemi anti-HER2 léčby. V druhém rameni byl nemocným podáván kapecitabin a lapatinib. Pacientky léčené kombinací neratinibu a kapecitabinu měly signifikantně delší PFS (HR: 0,76), nebyl však prokázán benefit pro OS [31]. Neratinib v této indikaci není v Evropě registrován.

Lapatinib je orální tyrosinkinázový inhibitor receptoru HER2 a EGFR (receptor pro epidermální růstový faktor). V kombinaci s kapecitabinem je účinný u pacientek s HER2+ MBC předléčených antracykliny, taxany a trastuzumabem. Ve studii GSK-EGF100151 [32] byl srovnáván s léčbou samotným kapecitabinem. Kombinovaná léčba prodlužuje PFS (medián PFS: 8,4 vs. 4,4 měsíce; HR: 0,49; $p < 0,001$). Nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v OS. Nejčastějšími NÚ kombinované terapie jsou průjem a vyrážka. Lapatinib v kombinaci s kapecitabinem lze využít v terapii nemocných předléčených antracykliny, taxany a trastuzumabem v pokročilejších liniích léčby (např. po selhání T-DM1 – obr. 2).

Jiné strategie v terapii HER2 pozitivního metastatického karcinomu prsu

V rámci klinických studií byl zkoušen margetuximab, nová monoklonální protilátka ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity – studie fáze III SOPHIA) v kombinaci s chemoterapií vs. chemoterapie s trastuzumabem. Léčba přinesla minimální zlepšení PFS (medián PFS: benefit 1,3 měsíce), bez vlivu na OS. Předmětem klinických studií jsou nové tyrosinkinázové inhibitory (afatinib, pyrotinib, poziotinib), bivalentní protilátky (HER2/HER2, HER2/HER3) v časných stadiích klinických zkoušek, dále nové konjugáty protilátka–léčivo (např. trastuzumab duokarmazin, SYD985) a kombinační strategie (T-DM1 + atezolizumab, abemaciclib + trastuzumab + fulvestrant ve studii MonarchER) a další [33].

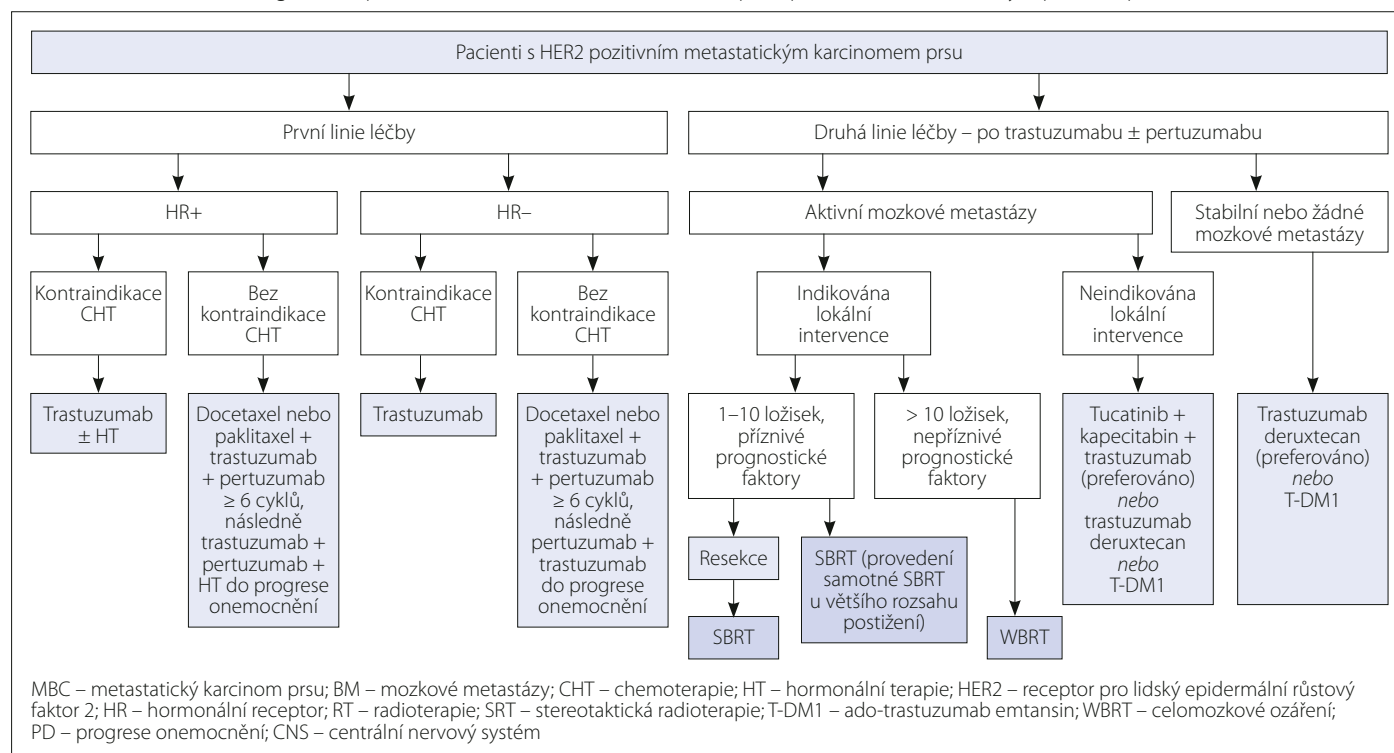
Karcinomy prsu s nízkou expresí HER2 (HER2-low)

Mezi HER2 negativní karcinomy prsu jsou řazena také onemocnění nově klasifikovaná jako HER2-low (IHC1+ nebo IHC2+ bez amplifikace ISH metodou). Představují 40–55 % HER2 negativních karcinomů prsu. Tato onemocnění nelze léčebně ovlivnit standardní anti-HER2 terapií. Ukázalo se však, že nové konjugáty anti-HER2 protilátky a cytostatika (antibody-drug conjugate, ADC) mohou být u těchto onemocnění účinné. Vzhledem k riziku diskordance ve stavu HER2 mezi primárním tumorem a nádorovou tkání při relapsu onemocnění je nutné vždy zvažovat histologickou verifikaci se stanovením kompletního fenotypu. Z dostupných prací vyplývá, že HER2-low exprese je vysoce nestabilní během vývoje nemoci (změna z HER2 0 na HER2-low a opačně, větší nestabilita byla pozorována zejména u HR+ HER2– onemocnění). Již byla prezentována data, která demonstrovují účinnost dvou konjugátů protilátky a cytostatika v léčbě karcinomu prsu s nízkou expresí HER2.

Trastuzumab deruxtecan

Ve studii fáze III DESTINY-Breast04 [33] byly pacientky s HER2-low onemocněním, předléčené jednou nebo dvěma liniemi chemoterapie, randomizovány v poměru 2 : 1 k podání T-DXd,

Obrázek 2 Léčebná strategie HER2 pozitivního metastatického karcinomu prsu, první a druhá linie léčby. Upraveno podle [35].



nebo chemoterapie dle volby lékaře. Primárním cílem studie bylo PFS v podskupině s HR+ onemocněním. V souboru 557 pacientek mělo 88,7 % HR+ onemocnění. V podskupině nemocných s HR+ fenotypem nemoci byl medián PFS 10,1 měsíce u nemocných léčených T-DXd ve srovnání s 5,4 měsíce u nemocných léčených chemoterapií dle volby lékaře a OS 23,9 vs. 17,5 měsíce (HR: 0,64; $p = 0,003$). Stejný prospěch z léčby T-DXd měly pacientky s HR– onemocněním. NÚ stupně 3 nebo vyšší byly zaznamenány u 52,6 % pacientek léčených T-DXd vs. 67,4 % nemocných léčených chemoterapií. Výskyt intersticiálního onemocnění plic nebo pneumonitidy související s léčbou byl 12,1 % při léčbě T-DXd, fatální průběh mělo 0,8 % nemocných.

Výsledky této studie otevírají dveře k novým, účinnějším metodám léčby u poloviny nemocných s metastatickým karcinomem prsu, který neexprimuje dostatečné množství proteinu HER2, a tedy nemůže být léčen standardní anti-HER2 terapií.

Sacituzumab govitecan

Na letošní konferenci Evropské onkologické společnosti (ESMO 2022) v Paříži byla prezentována analýza jedné podskupiny nemocných léčených v klinické studii fáze III TROPICS-02 [34]. Šlo o pacientky s HER2-low nebo HER2 IHC0, HR+ metastatickým karcinomem prsu, které byly léčeny sacituzumab govitecanem nebo chemoterapií dle volby lékaře. Pacientky ve studii byly předléčeny taxany, CDK4/6 inhibitory a předchozími 2–4 liniemi chemoterapie.

Sacituzumab govitecan (SG) je konjugát protilátky a léčiva (ADC) cílený na Trop-2. Je to humanizovaná monoklonální protilátka,

kteřá rozeznává Trop-2 receptor. Na protilátku je navázána prostřednictvím hydrolyzovatelného linkeru malá molekula, SN-38 (inhibitor topoizomerázy I). Nemocné léčené v rameni se SG dosáhly delšího mediánu PFS (6,4 vs. 4,2 měsíce; HR: 0,58; $p < 0,001$). Podobného zlepšení dosáhly nemocné léčené SG v podskupině IHC0 a v intent-to-treat populaci. SG zvyšoval procento léčebných odpovědí a trvání odpovědi na léčbu. Bezpečnostní profil byl konzistentní s dřívějšími poznatky v rámci celé léčené populace ve studii TROPICS-02. SG by tedy měl být zvažován jako efektivní možnost léčby pro pacientky s HR+ HER2– metastatickým karcinomem prsu bez ohledu na HER2 IHC status.

Závěr

Karcinom prsu s nadměrnou expresí receptoru HER2 prodělal v posledních dvaceti letech naprosto zásadní posun v možnostech ovlivnit biologicky nepříznivou formu onemocnění. Stále hledáme způsob, jak zlepšit prognózu podskupiny nemocných léčených pro časné onemocnění, která navzdory velmi účinné úvodní terapii relabuje.

V léčbě metastatické nemoci umíme výrazně prodloužit přežití pacientek, u části z nich dosahujeme přežití v řádu let při dobré kvalitě života. Otázkou zůstává optimální sekvence jednotlivých účinných látek, zejména po zařazení nových léků do běžné praxe. Novou výzvou jsou také data prokazující efektivitu nových konjugátů protilátky a léčiva u onemocnění s nízkou expresí HER2. Současně s moderní léčbou je nutné vyvinout testy schopné detekovat nízké hladiny HER2 v tumoru.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Adjuvantní hormonální terapie časného karcinomu prsu 2022

MUDr. Vlastimila Čmejlová Onkologická klinika FN v Motole a 2. LF UK, Praha

Souhrn: Hormonální terapie u pacientek s hormonálně dependentním karcinomem prsu je nedílnou součástí komplexní onkologické léčby. Premenopauzální pacientky jsou i nadále léčeny tamoxifenem v kombinaci s ovariální ablací, u rizikových nemocných zvažujeme podání inhibitoru aromatázy exemestanu spolu s ovariální ablací. Postmenopauzální ženy mohou být léčeny jak tamoxifenem, tak inhibitory aromatázy (letrozolem, anastrozolem i exemestanem). Délka adjuvantní léčby se prodlužuje a malé níže rizikové nádory mohou být léčeny pouze pět let, rizikové karcinomy s pozitivitou lymfatických uzlin a vyšší proliferativní aktivitou profitují z podávání prodlouženého na deset let. Novinkou v adjuvantní léčbě těchto pacientek se značným rizikem recidivy je adjuvantní aplikace inhibitorů cyklin dependentních kináz, které prokázaly svou účinnost v léčbě metastatického hormonálně dependentního HER2 negativního karcinomu prsu.

Klíčová slova: hormonální léčba, estrogenové a progesteronové receptory, tamoxifen, inhibitory aromatázy, inhibitory cyklin dependentních kináz

Karcinom prsu je nejčastější maligní onemocnění u žen. V roce 2017 představovaly zhoubné nádory prsu více než čtvrtinu (26,6 %) všech nově diagnostikovaných nádorových onemocnění u žen a nově bylo diagnostikováno 7 209 nádorů, což odpovídá 133,9 případu na 100 000 žen. Při mezinárodním srovnání obsazuje ČR 21.–22. místo v Evropě a 34.–35. místo na světě. Hormonálně pozitivní karcinom nacházíme u 65–70 % premenopauzálních pacientek, u postmenopauzálních je to až 80 %. Za hormonálně pozitivní karcinomy (HR+) považujeme nádory s expresí estrogenových receptorů (ER) ≥ 1 % nebo progesteronových receptorů (PR) ≥ 1 % podle CAP (College of American Pathologist). Karcinom s nízkou hladinou ER (1–10 %) má podobné klinické chování jako hormonálně negativní nádor.

Hormonální léčba je nejstarší onkologickou léčebnou modalitou a je nezaměnitelnou součástí strategie léčby karcinomu prsu již od 19. století. Již v roce 1896 bylo popsáno provedení první ovariectomie s cílem zpomalit růst lokálně pokročilého onemocnění. Adjuvantní hormonální terapie (HT) by měla být součástí léčby všech pacientek s hormonálně dependentním karcinomem bez ohledu na věk pacientky, iničiální rozsah onemocnění včetně předchozí neoadjuvantní nebo adjuvantní léčby. Tato léčba by měla být zvažována i u těch pacientek, které mají nádor s nízkou pozitivitou hormonálních receptorů. Podání chemoterapie a hormonální léčby je vždy sekvenční.

Po ukončení chemoterapie se zahajuje hormonální léčba. Při volbě hormonální léčby je vždy důležitý vztah nemocné k menopauze. U postmenopauzálních pacientek používáme v hormonální terapii tamoxifen či inhibitory aromatáz (IA) v monoterapii, u premenopauzálních pacientek se používá hormonální terapie tamoxifenem či inhibitory aromatáz v kombinaci s ovariální supresí/ablací (OFS). Použití IA u premenopauzálních pacientek je možné pouze v kombinaci s ovariální supresí pomocí LHRH analog nebo po provedení chirurgické kastrace. Z dostupných preparátů ze skupiny IA jsou nejčastěji používány letrozol, anastrozol (nesteroidní IA) a exemestan (steroidní IA).

V současné době se nedaří najít biomarker, který by stanovil riziko časného vs. pozdního relapsu, a tím by nám pomohl při rozhodování o délce adjuvantní HT. Optimální léčebné schéma, délka podávání hormonální léčby, přechod z tamoxifenu na IA jsou stále předmětem diskuzí a klinických studií.

Pozdní relaps karcinomu prsu je dlouhodobým problémem. Riziko recidivy onemocnění existuje i po pěti letech sledování, a to především u pacientek se HR+ nádory. Více než polovina rekurencí se vyskytuje po pěti letech adjuvantní HT. Oxfordská metaanalýza 88 klinických studií s 62 923 ženami léčenými pět let adjuvantní HT prokázala výskyt vzdálené recidivy onemocnění rovnoměrně v následujících patnácti letech od ukončení adjuvantní HT. Stav axilárních uzlin a velikost nádoru byly nejsilnějšími faktory ovlivňujícími roční míru rizika rekurence.

Premenopauzální pacientky

Všechny premenopauzální pacientky s HR+ karcinomem prsu by měly být standardně léčeny adjuvantní HT bez ohledu na věk, stav lymfatických uzlin či podání neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie. Oxfordské analýzy randomizovaných klinických studií – The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) – prokázaly účinnost pětileté léčby tamoxifenem v redukci rizika rekurence v prvních pěti letech sledování, vliv na celkové přežití (OS) se projevil po 10–15 letech.

Desetiletým podáváním tamoxifenu se zabývaly klinické studie aTTom a ATLAS. Na velkém počtu žen (6 846 pacientek s HR+ karcinomem prsu) byl zjišťován benefit prodlouženého podávání tamoxifenu po 5 letech. Ve skupině s prodlouženým podáváním tamoxifenu byl signifikantně prokázán benefit v parametru redukce rizika rekurence o 39 % a delší podání tamoxifenu snížilo i riziko úmrtí o 36 %. Po deseti letech terapie přetrvává efekt ještě dalších pět let. Ovariální ablace byla první historicky používanou hormonální léčbou žen s karcinomem prsu.

Přínos ovariální ablace spolu s použitím inhibitorů aromatáz jako důležitou součástí adjuvantní hormonální léčby

premenopauzálních pacientek zkoumaly dvě velké klinické studie: SOFT a TEXT.

Studie SOFT zahrnovala 3 066 premenopauzálních pacientek s karcinomem prsu, které byly randomizovány do tří ramen. V prvním rameni byly pacientky pět let léčeny samotným tamoxifenem, ve druhém kombinací tamoxifenu s ovariální supresí a ve třetím kombinací exemestanu s ovariální supresí. Ovariální suprese bylo dosaženo podáváním triptorelinu, menší počet pacientek podstoupil chirurgickou nebo radiační kastraci. Primárním cílem byla délka bezpříznakového období (DFS). Výsledky studie SOFT po mediánu sledování 5 a 8 let prokázaly, že přidání ovariální suprese k tamoxifenu snížilo riziko vzdálené recidivy a úmrtí. Studie TEXT randomizovala 2 660 premenopauzálních pacientek s karcinomem prsu do dvou ramen – kombinace tamoxifenu s ovariální ablací versus kombinace exemestanu s ovariální ablací. Délka adjuvantní HT byla pět let. Primárním cílem bylo také DFS.

Společná analýza obou studií prokázala osmiletý benefit v parametru DFS – 83,2 % u pacientek léčených kombinací tamoxifenu s ovariální ablací (OFS) a 78,9 % u pacientek léčených pouze tamoxifenem. Ve skupině léčené kombinací exemestan s OFS byl benefit v parametru DFS 85,9 % ve srovnání se 78,9 % u samotného tamoxifenu. Po osmiletém mediánu sledování má signifikantně vyšší benefit kombinace tamoxifenu a OFS ve srovnání se samotným tamoxifenem v parametrech DFS a OS, ale nebyl nalezen rozdíl v parametru OS mezi tamoxifenem s OFS a exemestanem s OFS. Zvažovat OFS v kombinaci je vhodné u pacientek, které zůstávají premenopauzální po podání chemoterapie, u pacientek s vícečetným axilárním uzlinovým postižením a u žen mladších 35 let.

Ve studii SOFT byla 12letá míra přežití bez vzdálených metastáz 87,8 % u exemestanu s OFS, 86,2 % u tamoxifenu s OFS a 84,8 % u samotného tamoxifenu. Podle aktualizovaných výsledků těchto studií, které byly prezentovány na SABCS v San Antoniu v roce 2021, existuje významný absolutní rozdíl 1,8 % ve 12letém přežití bez vzdálených metastáz ve prospěch exemestanu s OFS oproti tamoxifenu s OFS ($p = 0,03$). Po 13 letech průměrného sledování nebyl mezi oběma léčebnými rameny pozorován žádný významný rozdíl v OS. Další rozsáhlá metaanalýza čtyř studií (ABCSG-12, TEXT, SOFT a HOBOE) zahrnovala celkem 7 030 premenopauzálních žen s karcinomem prsu s pozitivními estrogenovými receptory, které podstoupily OFS a léčbu IA nebo tamoxifenem.

Zkoumající zjistili, že roční míra recidivy karcinomu prsu byla o pětinu nižší u IA ve srovnání s tamoxifenem ($p = 0,0005$). Hlavní přínos byl pozorován v prvních pěti letech a sledování po deseti letech je omezené. Po deseti letech byla absolutní míra recidivy ve čtyřech studiích 14,7 % u pacientek léčených IA v kombinaci s OFS oproti 17,5 % u pacientek léčených tamoxifenem a OFS.

Postmenopauzální pacientky

Postmenopauzální pacientky mohou být léčeny tamoxifenem (studie ATLAS), IA (studie ATAC, BIG 1–98) nebo sekvenčně kombinací tamoxifenu a IA. Volba léčebného schématu a délka adjuvantní HT závisí na stanovení rizika relapsu onemocnění. Pacientky s nízkým rizikem relapsu onemocnění (stadium I) mohou být léčeny tamoxifenem samotným po celkovou dobu pěti let.

U pacientek se středním rizikem (stadium II, vyšší grade, lobulární karcinom, HER2 pozitivita) můžeme volit mezi strategií switch, kdy léčbu zahajujeme tamoxifenem na 2–3 roky, a následně pokračovat IA nebo up-front IA. Pacientkám s vysokým rizikem relapsu onemocnění (stadium III, G3 tumor, postižení axilárních lymfatických uzlin, vysoký proliferační index) by měly být IA nabídnuty up-front.

Dle dostupných dat a metaanalýz klinických studií jsou možná následující schémata: up-front léčba IA, prodloužená po dobu deseti let, sekvence tamoxifen → IA, sekvence IA → tamoxifen a léčba tamoxifenem po dobu deseti let u pacientek s vyšším rizikem relapsu onemocnění, které mají kontraindikaci IA. Vzhledem k pozdním relapsům u pacientek s hormonálně dependentním onemocněním je dlouhodobě diskutována optimální délka podávání HT. Existuje několik klinických studií, které se tímto tématem zabývaly (MA-17R, ATLAS, DATA, NSABP B-42, SOLE, aTTOM) a podle nich lze pacientkám s vyšším rizikem a postižením lymfatických uzlin doporučit prodlouženou hormonální léčbu IA po předchozí pětileté adjuvantní léčbě ve smyslu předchozí léčby tamoxifenem nebo tamoxifenem se switchem na IA. U nádorů se středním rizikem však může být přínos léčby po 7–8 letech diskutabilní.

Nežádoucí účinky hormonální léčby

Hormonální léčba je pacientkám podávána dlouhodobě, a proto je nutné věnovat jejím nežádoucím účinkům (NÚ) velkou pozornost. U IA jsou to především artralgie popisované přibližně u 30–50 % pacientek, které významně negativně ovlivňují kvalitu života. Nejčastější obtíže zahrnují ranní ztuhlost, symetrickou bolest rukou, chodidel, kolenních a kyčelních kloubů, bederní páteře a ramen. Signifikantní léčebné efekty byly popsány pouze u vitamínu E, testosteronu, duloxetinu, NSAID a prednisolonu. Osteoporóza vznikající na podkladě léčby IA u adjuvantně léčených pacientek je řešena indikací bisfosfonátů či RANKL inhibitoru. Při podávání tamoxifenu je nutné pravidelné gynekologické vyšetření všech pacientek alespoň 2x ročně včetně vaginálního ultrazvuku pro riziko proliferačních endometriálních změn (endometriální neoplazie, hyperplazie a polypy) až karcinomu endometria. Z dalších neméně důležitých NÚ jsou to cévní mozková příhoda, křeče v nohou či trombóza a plicní embolie.

Inhibitory CDK4/6 v adjuvantní hormonální léčbě

Inhibitory cyklin dependentních kináz (CDK4/6) v metastatickém terénu prokázaly klinický přínos v populaci pacientek s karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, což vedlo ke zkoumání jejich aktivity u pacientek v časném stadiu onemocnění. Pacientky s karcinomem prsu a s uzlinovým postižením, zejména se čtyřmi a více pozitivními axilárními lymfatickými uzlinami (ALN), mají nejméně 30% riziko recidivy po deseti letech; pacientky s 1–3 ALN a dalším špatným prognostickým faktorem jsou spojeny s více než 20% rizikem.

Navzdory úspěchům pozorovaným při endokrinní léčbě u této populace pacientek je třeba zabránit nebo oddálit recidivu onemocnění pomocí další léčby. V roce 2020 byly provedeny tři velké

randomizované studie, které se týkaly přidání inhibitoru CDK4/6 ke standardní adjuvantní hormonální léčbě nádorů stadia II a III.

Klinické studie PALLAS a PENELOPE-B s použitím palbociclibu neprokázaly zlepšení přežití bez onemocnění, zatímco studie MONARCHE s abemaciclibem prokázala statisticky významné zlepšení přežití. I přes použití adjuvantní endokrinní léčby zůstává riziko recidivy u pacientek s HR+ časným karcinomem prsu vysoké. Výsledky studií fáze III GEICAM 9906 a GEICAM 2003–2010 ukázaly, že pacientky s nejméně čtyřmi pozitivními uzlinami, 1–3 pozitivními uzlinami a G3 nebo 1–3 pozitivními uzlinami a velikostí tumoru ≥ 5 cm mají nejvyšší riziko časných recidiv i při podání adjuvantní chemoterapie s následným užíváním IA, což naznačuje, že právě tyto pacientky mají z adjuvantní inhibice CDK4/6 největší prospěch.

Ve studii fáze 3 PALLAS bylo randomizováno 5 600 pacientek s HER2 negativním karcinomem prsu ve stadiu II až III s pozitivními hormonálními receptory, které dostávaly buď inhibitor CDK4/6 palbociclib perorálně ve schématu 3 týdny / 1 týden pauza po dobu dvou let a endokrinní léčbu ($n = 2 883$), nebo samotnou endokrinní léčbu ($n = 2 877$) IA nebo tamoxifenem s či bez LHRH. Tři pacientky musely předtím podstoupit chirurgický zákrok \pm chemoterapii s ozařováním.

Po čtyřech letech výsledky ukázaly, že míra přežití bez invazivního onemocnění (iDFS) – primární cíl studie – byla podobná mezi palbociclibem s endokrinní terapií a samotnou endokrinní terapií (84,2 vs. 84,5 %; HR: 0,96; 95% CI: 0,81–1,14; $p = 0,65$). Přínos z použití adjuvantního palbociclibu tedy nebyl zjištěn.

Palbociclib byl hodnocen také ve studii fáze III PENELOPE-B, do které bylo zařazeno 1 250 pacientek s HER2 negativním karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, které nedosáhly patologické kompletní odpovědi po neoadjuvantní chemoterapii a měly tumor grade 3 nebo alespoň 2 s metastázami v lymfatických uzlinách. Po neoadjuvantní chemoterapii, operaci \pm ozařování byly pacientky randomizovány v poměru 1 : 1 k perorálnímu podávání palbociclibu po dobu 13 cyklů ($n = 631$) nebo placeba ($n = 619$) podle stejného schématu s endokrinní léčbou. Opět nebyl pozorován žádný přínos iDFS s palbociclibem. Při mediánu sledování 42,8 měsíce byla čtyřletá míra iDFS 73,0 % s přidáním palbociclibu a 72,4 % se samotnou endokrinní léčbou (HR: 0,93; 95% CI: 0,74–1,17; $p = 0,525$).

Ve studii fáze 3 MonarchE bylo 5 637 pacientek s HR+, HER2 negativním karcinomem prsu a nejméně čtyřmi pozitivními lymfatickými uzlinami (ALN) nebo 1–3 ALN a nádorem velikosti ≥ 5 cm, grade 3 nebo Ki-67 nejméně 20 % randomizováno k podávání 150 mg abemaciclibu 2x denně perorálně po dobu až 2 let plus 5 až 10 let endokrinní léčby nebo k samotné endokrinní léčbě.

Pacientky byly stratifikovány podle předchozího užívání chemoterapie, stavu menopauzy a regionu a byly rozděleny do dvou kohort. Do kohorty 1 byly zařazeny pacientky s nejméně čtyřmi ALN nebo 1–3 ALN a G3 nebo nádorem o velikosti nejméně 5 cm a do kohorty 2 pacientky s 1–3 ALN a hodnotou Ki-67 nejméně 20 %. Studiová léčba byla zahájena po ukončení adjuvantní chemoterapie a radioterapie a před randomizací bylo povoleno obdržet až 12 týdnů adjuvantní endokrinní terapie kromě fulvestrantu. Do

kohorty 1 bylo zařazeno 5 120 pacientů, což představovalo 91 % ITT populace. Primárním cílem bylo přežití bez invazivního onemocnění (iDFS) a sekundární cíle zahrnovaly přežití bez vzdáleného relapsu, OS a bezpečnost.

Výsledky studie ukázaly, že přidání abemaciclibu vedlo ke snížení rizika iDFS nebo úmrtí o 30,4 % (HR: 0,696; 95% CI: 0,588–0,823; $p = 0,0001$). Primární cíl studie byl splněn při předem plánované interim analýze (ukončení sběru dat k 16. březnu 2020). U pacientů v ITT populaci, kteří obdrželi abemaciclib a endokrinní terapii, bylo pozorováno statisticky významné zlepšení iDFS v porovnání s pacienty, kteří měli endokrinní terapii samotnou. V další analýze (ukončení sběru dat k 1. dubnu 2021) již ukončilo dvouleté období léčby ve studii 91 % pacientů kohorty 1 a medián trvání následného sledování byl 27,7 měsíce. Dvouletá a tříletá míra iDFS byla 92,7 a 88,8 % u abemaciclibu oproti 90,0 a 83,4 % u samotné endokrinní léčby; absolutní rozdíl v míře iDFS po třech letech byl 5,4 %. Přínos byl navíc pozorován ve všech podskupinách pacientů.

Na základě těchto údajů schválila FDA v říjnu 2021 abemaciclib k adjuvantní léčbě dospělých pacientek s pozitivními hormonálními receptory, HER2 negativními, pozitivními uzlinami, časným stadiem karcinomu prsu s vysokým rizikem recidivy a skóre Ki-67 nejméně 20 %, jak bylo stanoveno testem schváleným FDA.

Neméně důležitou otázkou je zařazení inhibitorů CDK4/6 do léčby pacientek s časným stadiem karcinomu prsu, které jsou však zároveň nositelkami zárodečné mutace *BRCA*. Výsledky studie fáze III OlympiA ukázaly, že roční adjuvantní léčba inhibitorem PARP olaparibem vedla u pacientek s vysoce rizikovým, HER2 negativním karcinomem prsu v časném stadiu ke snížení rizika invazivního onemocnění nebo úmrtí o 42 % ve srovnání s placebem (stratifikovaný HR: 0,58; 95% CI: 0,41–0,82; $p < 0,001$). Přibližně 18 % pacientek mělo pozitivní hormonální receptory, HER2 negativní onemocnění a 82 % mělo triple negativní karcinom prsu. Ve studiích s inhibitory CDK4/6 u metastatického HR+ HER2 negativního karcinomu prsu byl zaznamenán menší přínos této léčby v podskupině pacientek se zárodečnou mutací *BRCA*, a proto by měl být olaparib doporučen většině pacientek s onemocněním se zárodečnou mutací *BRCA* oproti abemaciclibu.

Adjuvantní léčba inhibitorem CDK4/6 abemaciclibem je nejnovější terapeutickou možností pro pacientky s pozitivními uzlinami, pozitivními HR a HER2 negativním karcinomem prsu. Adjuvantní aplikace abemaciclibu jednoznačně snižuje riziko recidivy, a je tedy významným milníkem léčby časných stadií, kde jsme až dosud měli k dispozici pouze endokrinní léčbu.

Dle aktualizovaných ASCO guidelines lze nabídnout pacientkám s HR+, HER2 negativním karcinomem, pozitivními uzlinami, tedy s vysokým rizikem recidivy a Ki-67 skóre ≥ 20 % dvouletou léčbu abemaciclibem (150 mg 2x denně) v kombinaci s endokrinní léčbou. Vysoké riziko recidivy je definováno jako nádor s nejméně čtyřmi pozitivními ALN nebo jako pacientky s 1–3 ALN a ≥ 1 z následujících znaků: G3, velikost nádoru ≥ 5 cm, Ki-67 index ≥ 20 %.

V současné době též očekáváme výsledky studie NATALEE, kde byl testován ribociclib u rizikových pacientek s karcinomem prsu ve stadiu II (N1 nebo N0 (T2–3, N0) s G2–3 a/nebo Ki-67 ≥ 20 %) nebo III HR+ HER2 negativního časného karcinomu prsu.

Závěr

Doporučení pro adjuvantní HT u pacientů s hormonálně dependentním karcinomem prsu by mělo vycházet z určení individuálního rizika relapsu onemocnění (velikost nádoru, grade, počet postižených lymfatických uzlin, proliferační index), věku, komorbidit a rizika NÚ léčby.

Adjuvantní HT je standardem u všech pacientek hormonálně dependentních, otázkou však nadále zůstává, v jaké sekvenci a jak dlouho. Trendem adjuvantní léčby je eskalace terapie u pacientek

s vyšším rizikem – prodloužení délky podávání HT nebo kombinace IA a ovariální ablace u premenopauzálních pacientek.

U pacientek s extrémně vysokým rizikem je třeba zvážit adjuvantní podání inhibitoru cyklin dependentních kináz – abemaciclibu v kombinaci s endokrinní léčbou po dobu dvou let. Optimální terapeutický postup by měl být v každém případě stanoven na jednání multidisciplinárního týmu Komplexního onkologického centra.

Literatura u autorky

Kontakt: MUDr. Vlastimila Čmejlová | Onkologická klinika FN v Motole a 2. LF UK | V Úvalu 84/1, 150 06 Praha 5 | e-mail: vlastimila.cmejlova@fnmotol.cz

Aktuální možnosti léčby HR pozitivního / HER2 negativního metastatického karcinomu prsu

MUDr. Markéta Palácová Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn: Pokročilý HR pozitivní / HER2 negativní (HR+/HER2-) karcinom prsu zůstává nevléčitelným onemocněním, Standardem je úvodní léčba založená na hormonoterapii (HT). V průběhu léčby vzniká hormonální rezistence. Proto jsou vyvíjeny nové cílené léky s cílem překonat tuto rezistenci. V úvodu je preferovanou léčbou kombinace HT a inhibitoru CDK4/6. V případě mutace v genu *BRCA 1/BRCA 2* je možnost podání PARP inhibitoru v monoterapii. Dráhu PIK3/AKT/mTOR lze ovlivnit podáním kombinace exemestanu s everolimem nebo při prokázané mutaci v genu *PIK3CA* je možné využít alpelisib. V současné době je možnost i provedení sekvenování nové generace (NGS) s cílem najít další targetovatelnou léčbu, a personalizovat tak terapii.

Klíčová slova: hormonoterapie, inhibitory CDK4/6, inhibitory *PIK3CA*, PARP inhibitory, personalizovaná léčba

Karcinom prsu je nejčastější malignitou u žen. Metastatické onemocnění zůstává i nadále nevléčitelné. Medián celkového přežití (OS) pacientek s metastatickým karcinomem prsu je kolem 3 let a 5 let přežívá zhruba 25 % pacientek [1–2]. Délka přežití souvisí s fenotypem tumoru; k největšímu efektu došlo u HER2 pozitivních nádorů.

U nádorů luminálních s pozitivními hormonálními receptory (HR) estrogenovými (ER) a progesteronovými (PR) je léčba založena na hormonální léčbě samotné nebo v poslední době na kombinaci HT s terapií cílenou. Právě rezistence na probíhající terapii je příčinou selhání léčby. Snahou je překonat ji využitím cílené léčby, popř. kombinací cílené terapie se standardní již využívanou chemoterapií (CHT) nebo hormonální léčbou. U některých nádorů existuje rezistence k terapii již primárně, u většiny nádorů se vyvine v průběhu léčby.

Minimálně poslední desetiletí je v onkologii výzkum zaměřen na cílenou terapii ve snaze překonat tuto rezistenci nebo alespoň oddálit její vznik. Výzkum vychází z molekulárních analýz genotypu primárních nádorů, ale i metastáz. Narůstající množství informací vedlo k rozvoji preparátů, které cílí na specifické genové alterace nádorových buněk. Takovými preparáty jsou např. alpelisib a PARP

inhibitory – olaparib a talazoparib, které se v poslední době dostaly do klinické praxe. Alpelisib u nádorů HR pozitivních s prokázanou mutací v genu *PIK3CA*. PARP inhibitory (olaparib a talazoparib) u nádorů HER2 negativních s prokázanou germinální mutací v genech *BRCA 1* a *BRCA 2* [3–5].

Inhibitory CDK4/6

V současnosti je preferovanou léčebnou možností kombinace hormonální terapie s inhibitorem CDK4/6. V současnosti máme k dispozici tři – palbociclib, ribociclib a abemaciclib. Léčebnou možností je kombinace nesteroidního inhibitoru aromatáz (NIA) s inhibitorem CDK4/6 u pacientek s hormonálně senzitivním onemocněním.

Efektivita letrozolu v kombinaci s palbociclibem byla prokázána v klinické studii fáze III PALOMA-2, kde bylo v kombinačním rameni letrozolu a palbociclibu dosaženo doby do progresu onemocnění (PFS) 24,8 měsíce ve srovnání s letrozolem samotným, kde byl PFS 14,5 měsíce [1].

Další studií, která zkoumala efektivitu letrozolu s ribociclibem byla MONALEESA-2, kde byl také prokázán benefit v kombinačním rameni letrozolu s ribociclibem 25,3 měsíce oproti 16 měsícům u samotného letrozolu [2].

Ve studii MONARCH 3 byl porovnáván efekt kombinace abemaciclibu s letrozolem nebo anastrozolem oproti hormonoterapii samotné; také v této studii vedlo přidání abemaciclibu k prodloužení PFS o více než 13 měsíců (28,18 vs. 14,76 měsíce) [3].

U pacientek po selhání inhibitorů aromatázy byl efekt kombinace fulvestrantu s inhibitorem CDK4/6 zkoumán ve třech studiích.

Ve studii PALOMA-3 vedlo přidání palbociclibu k fulvestrantu k prodloužení PFS ze 4,6 na 11,2 měsíce [4].

Studie MONALEESA-3 srovnávala efektivitu fulvestrantu a ribociclibu s ramenem placebo a fulvestrantu u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni pro metastatické onemocnění nebo absolvovali jednu linii paliativní HT nebo byli rezistentní k hormonální léčbě – tzn. byli léčeni ve studii v první nebo druhé linii pro metastatický karcinom prsu HR+/HER2–. Znovu byl prokázán efekt léčebné kombinace oproti monoterapii – přidání ribociclibu vedlo k prodloužení PFS o 7,7 měsíce (z 12,8 na 20,5) [5].

Efekt abemaciclibu v kombinaci s fulvestrantem byl prokázán v klinické studii MONARCH 2, kde přidání abemaciclibu vedlo k prodloužení PFS o 7,1 měsíce (PFS u kombinace fulvestrantu s abemaciclibem 16,45 vs. 9,3 měsíce u fulvestrantu samotného) [6].

Ve většině studií zkoumajících efektivitu inhibitorů CDK4/6 jsou již k dispozici i data týkající se OS. Studie PALOMA-3 – kombinace palbociclibu s fulvestrantem – prokázala prodloužení OS o 6,8 měsíce ve srovnání s fulvestrantem samotným (34,7 vs. 28,0 měsíce). Rozdíl nebyl statisticky signifikantní. Při analýze podskupin byl největší efekt prokázán u pacientek nepředléčených CHT a u hormonálně senzitivních nádorů [7].

Studie MONARCH 2 (kombinace abemaciclibu s fulvestrantem) prokázala statisticky signifikantní rozdíl v OS v kombinačním rameni letrozolu s abemaciclibem oproti letrozolu samotnému – 46,7 vs. 37,3 měsíce [8].

Studie MONALEESA-3 (kombinace ribociclibu s fulvestrantem) prokázala statisticky signifikantní prodloužení přežití u pacientek léčených kombinační terapií se snížením rizika úmrtí o 28 % u ribociclibu a o 24 % u abemaciclibu [9].

Aktuálně jsou k dispozici i data týkající se OS u klinických studiích MONALEESA-2 a PALOMA-2. Ve studii MONALEESA-2 žily pacientky léčené kombinací letrozolu a ribociclibu již více než 5 let – 63,9 měsíce ve srovnání s 51,4 měsíce s letrozolem samotným [10].

V letošním roce byly na ASCO prezentovány výsledky OS studie PALOMA 2, kde nebyl signifikantní rozdíl mezi kombinačním ramenem letrozolu s palbociclibem oproti letrozolu samotnému (53,9 vs. 51,2 měsíce). Dle předem naplánované analýzy byl prokázán největší benefit kombinace palbociclibu s letrozolem u pacientek s pouze kostními metastázami, které dosáhly OS 66 měsíců, a u pacientek, kde došlo k relapsu onemocnění za více než 12 měsíců [11]. Dosud chybějí výsledky OS z klinické studie MONARCH 3.

Je třeba zmínit ještě zásadní informaci. Všechna uvedená data platí pro postmenopauzální pacientky. Přestože je karcinom prsu nádorem žen staršího věku, vyskytuje se i u žen premenopauzálních. Léčebná doporučení pro premenopauzální pacientky jsou extrapolována ze studií pro pacientky postmenopauzální, neboť

prvním krokem u metastatického HR+/HER2– karcinomu prsu by mělo být provedení ovariální ablace.

Speciálně designovanou multicentrickou klinickou studii fáze III pro premenopauzální pacientky byla studie MONALEESA-7. Léčeny byly pacientky s HR+/HER2– pokročilým karcinomem prsu, které byly randomizovány do kombinačního ramene s ribociclibem versus ramene s placebem. Z hormonální terapie mohly být léčeny tamoxifenem nebo inhibitorem aromatáz vždy s goserelinem. Potvrzen byl efekt z předchozích studií postmenopauzálních pacientek. Došlo k prodloužení PFS o 10,8 měsíce v kombinačním rameni ve srovnání s placebem [12]. Stejně tak byl prokázán i benefit v OS – léčebná kombinace s ribociclibem přinesla pacientkám benefit 10,7 měsíce oproti monoterapii (58,7 vs. 48,0 měsíce) [13].

Toxicita všech tří inhibitorů CDK4/6 je srovnatelná. Nejčastějšími nežádoucími účinky (NÚ) jsou neutropenie, leukopenie, anemie, únava, nevolnost, zvracení a elevace jaterních testů. Pouze u abemaciclibu je vyšší výskyt průjmů. Všechny NÚ jsou většinou velmi dobře léčebně ovlivnitelné.

Díky inhibitorům CDK4/6 došlo k zásadnímu zlepšení léčebných výsledků nejen v parametru doby do progresse onemocnění, ale i v OS. Nicméně i při léčebné kombinaci HT s inhibitorem CDK4/6 dochází v určitém okamžiku k selhání terapie, ke vzniku rezistence na léčbu. Aktuálně probíhají práce, které se zabývají příčinou rezistence na inhibitory CDK4/6. Jisté existuje určitá, spíše menší skupina pacientek s indolentním průběhem nemoci, u které by bylo dostačující v úvodu použití pouze hormonální léčby a teprve při progresi onemocnění použít kombinaci inhibitoru CDK4/6 s fulvestrantem.

Inhibitory dráhy PIK3/mTOR

Everolimus, inhibitor mTOR, byl v klinické praxi prvním cíleným preparátem (kromě HT) u tohoto podtypu karcinomu prsu. Využíván je na základě klinické studie BOLERO-2, kde byla zkoumána efektivita exemestanu versus kombinace exemestanu a everolimu u pacientek, u nichž došlo k progresi onemocnění při terapii s inhibitorem aromatázy. Zařazeno bylo 724 postmenopauzálních pacientek, u kterých došlo k progresi při terapii inhibitorem aromatázy. U kombinované terapie exemestanem a everolimem byl prokázán signifikantní benefit v parametru PFS ve srovnání s monoterapií exemestanem (7,8 vs. 3,2 měsíce; HR: 0,45; 95% CI: 0,38–0,45; $p < 0,0001$). Nicméně nebyl prokázán statisticky signifikantní efekt týkající se OS (medián 31,0 vs. 26,6 měsíce; HR: 0,89; 95% CI: 0,73–1,10; $p = 0,14$) [14]. Everolimus je také efektivní v kombinaci s fulvestrantem nebo tamoxifenem v populaci pacientek s rezistencí na inhibitor aromatáz [15, 16].

Dalším potenciálním cílem terapie pacientek s metastatickým HR+/HER2– karcinomem prsu je inhibice fosfatidylinositol-4,5-bisfosfátové 3-kinázy (PIK3). Dochází k hyperaktivaci signální dráhy PI3K, ke které dochází v důsledku mutace v genu *PIK3CA*. Tato mutace v *PIK3CA* je popisována až u 40 % pacientek s metastatickým HR+/HER2– karcinomem prsu [17, 18]. Pacientky s mutací *PIK3CA* mají horší prognózu onemocnění ve srovnání s pacientkami s wild type nádory. Tato informace vychází ze

studie SAFIR02, kde měly pacientky s HR+/HER2– metastatickým karcinomem prsu s mutací *PIK3CA* horší přežití – 19,6 vs. 23,5 měsíce u pacientek bez prokázané mutace ($p = 0,04$) [19]. Během výzkumu se ukázalo, že tzn. Pan-inhibitory mají omezenou účinnost, která je provázena vysokou toxicitou. Do klinické praxe se dostaly inhibitory alfa izoformy, které jsou efektivní s dobrou tolerancí.

Alpelisib je tedy perorální alfa-selektivní inhibitor PIK3, který inhibuje alfa-izoformu PIK3 50x silněji než ostatní izoformy. Jeho efektivita byla prokázána u pacientek s metastatickým HR+/HER2– karcinomem prsu s prokázanou mutací *PIK3CA* v klinické studii SOLAR-1.

V randomizované klinické studii fáze III SOLAR-1 byl porovnáván alpelisib a fulvestrant s placebem a fulvestrantem u pacientek s HR+/HER2– pokročilým karcinomem prsu, které byly předléčeny hormonoterapií. Ve skupině pacientek s nádorovou mutací v *PIK3CA* byl prokázán signifikantně delší PFS ve 20měsíčním sledování. Ve skupině léčené kombinací alpelisibu a fulvestrantu byl pozorován dvojnásobný PFS – 11 vs. 5,7 měsíce ve skupině léčené pouze fulvestrantem (HR: 0,65; 95% CI: 0,50–0,85; $p < 0,001$). Efektivní byla terapie u pacientek bez ohledu na linii léčby. Efektivita byla prokázána i u pacientek dříve předléčených inhibitorem CDK4/6, kterých bylo ale minimum. Jednalo se o 20 pacientek, což činilo 6 % [20].

S ohledem na současné léčebné standardy, které řadí inhibitor CDK4/6 na úvod terapie metastatického onemocnění, byla navržena klinická studie BYLive, kde bylo jednou z podmínek zařazení předléčení inhibitorem CDK4/6. Studie je nekomparativní, otevřená, fáze II se třemi kohortami pacientů (zařazování mohli být i muži) s HR+/HER2– metastatickým karcinomem prsu s prokázanou mutací v *PIK3CA*. Pacienti byli zařazování do tří kohort na základě poslední linie onkologické léčby.

Pacienti v kohortě A dostávali jako poslední léčbu před zařazením do studie kombinací CDK4/6 inhibitoru a inhibitoru aromatázy. Pacienti zařazení do kohorty B byli bezprostředně před zařazením do studie léčeni kombinací inhibitoru CDK4/6 a fulvestrantu. Do kohorty C byli zařazení pacienti také předléčení inhibitorem CDK4/6, inhibitory aromatázy, ale bezprostředně před zařazením do studie museli být léčeni HT nebo CHT. Pacienti mohli být předléčení maximálně dvěma liniemi léčby pro pokročilé onemocnění, z nichž pouze jedna mohla být CHT.

Pacienti v kohortě A a C byli léčeni kombinací alpelisibu s fulvestrantem, v kohortě B kombinací alpelisibu s letrozolem. Primárním cílem bylo dosažení bez progresu onemocnění v 6 měsících od zahájení terapie. V kohortě A bylo zařazeno 127 pacientů, z toho u 121 byla centrálně potvrzena mutace *PIK3CA*. Po 6 měsících bylo naživu bez progresu onemocnění 50,4 % pacientek, čímž bylo dosaženo primárního cíle. Medián PFS byl 7,3 měsíce, medián OS 17,3 měsíce. Výskyt NÚ se nelišil od studie SOLAR-1, hyperglykemie se vyskytovala u 30 % pacientů, u 29 % byla garde 3. U 74 % pacientů byla hyperglykemie řešena pomocí antidiabetik. Studií BYLive byla potvrzena efektivita alpelisibu i u pacientů předléčených inhibitory CDK4/6. Nejčastějšími NÚ grade 3 a 4 byly hyperglykemie, rash a průjmy [21].

PARP inhibitory pro pacientky s germinální mutací v genu *BRCA 1* a *BRCA 2*

Pro úzce specifikovanou skupinu pacientek nejenom s HR pozitivním a HER2 negativním karcinomem prsu je novým standardem léčba PARP inhibitory – olaparibem nebo talazoparibem. Jedná se o skupinu pacientek s prokázanou germinální mutací v genu *BRCA 1* a *BRCA 2*.

Poly-(ADP-ribózo) polymerázy (PARP) hrají zásadní roli při opravě poškozené DNA, proto je lze využít v léčbě karcinomu prsu spojeného s germinální mutací v genu *BRCA 1/2*. Geny *BRCA 1* a *BRCA 2* jsou reparační geny a při jejich mutaci dochází k poruše opravy DNA, což způsobuje vyšší výskyt určitých malignit (především nádorů prsu a ovarií). Nicméně tohoto „nedostatku“ lze využít v terapii nádorů prsu, neboť tyto nádory jsou citlivější na preparáty, které poškozují DNA.

Olaparib byl zařazen do klinické praxe na základě výsledků registrační studie fáze III OlympiAD. Do této studie byly zařazené pacientky s metastatickým karcinomem prsu a byly randomizovány do ramene s olaparibem nebo do ramene s chemoterapií dle výběru onkologa. Studie splnila svůj cíl – prokázala zlepšení v parametru PFS ve srovnání s chemoterapií. V hodnocení OS byl prokázán největší efekt v rameni s olaparibem u pacientek, které nebyly předléčeny chemoterapií pro metastatické onemocnění ve srovnání s kontrolním ramenem (22,6 vs. 14,7 měsíce) [22, 23].

Dalším z PARP inhibitorů je talazoparib, jehož efektivita v léčbě metastatického karcinomu prsu u pacientek s mutací *BRCA 1/2* byla také prokázána.

V podobně designované studii fáze III EMBRACA byla srovnávána efektivita talazoparibu s terapií dle volby lékaře. I v této studii byl prokázán efekt v přežití bez progresu; talazoparib signifikantně prodloužil PFS – 8,6 vs. 5,6 měsíce (HR: 0,542; $p < 0,001$) [24–26].

Terapie PARP inhibitory je dle výsledků obou uvedených studií nejen efektivní, ale i bezpečná a je spojena s velmi dobrou kvalitou života.

Personalizovaná léčba

Časný a metastatický karcinom prsu mají u téhož pacienta rozdílný genetický profil. V éře precizní medicíny již existují data mapující výskyt jednotlivých mutací nádoru prsu. Cílem sekvenování nové generace (NGS) je zjistit tzv. cílitelnou genetickou alteraci – tzn. najít nový potenciální léčebný cíl. Sekvenování nové generace umožňuje současné testování velkého množství markerů. Metoda NGS při správné validaci a současném hodnocení DNA a RNA umožní testování nejen mutačního stavu genů, ale i dalších abेरací (přestavby genů, delece, amplifikace). V praxi se využívají genové panely s různým počtem genů. Výsledkem je nález genových alterací, které je třeba interpretovat [27].

Nejčastějšími genovými alteracemi u karcinomu prsu jsou alterace v *PIK3CA* (30–40 %), *ERBB2* (15–20 %), *ESR1* (kolem 20 %), *FGFR1*, *PTEN*, *NF1*, *CNND1*, *MYC*, *AKT1*, *PALB2*, *BRCA 2*, *AKT3*, *TP53*, *MDM4*, *ARID1A*. Některé z nich jsou potenciálním léčebným cílem, u jiných je jejich přítomnost spojena s rezistencí na určitý lék.

Na základě publikovaných dat byly výsledky NGS testování zařazené do skupiny ESCAT I–II ve 36–74 %, doporučená léčba

byla u 31–68 % patientek s metastatickým karcinomem prsu, ale léčbu absolvovalo pouze 7–20 % žen [28–32]. Většinu nejčastějších genetických alterací u karcinomu prsu, pro které existuje cílená léčba, lze zjistit i jinými metodami než pomocí sekvenování DNA nebo RNA. Dnes již rutinní každodenní praxí je stanovení HER2 statutu pomocí imunohistochemie (IHC), popř. pomocí metody FISH. Pro zjištění *BRCA 1* nebo *BRCA 2* mutace se využívá genetické testování. Pro zjištění mutace v genu *PIK3CA* lze využít PCR testování. Genové alterace, které lze zjistit pouze pomocí NGS, jsou vysoká mutační nálož (TMB), NTRK fúze, vysoká mikrosatelitní instabilita (MSI), mutace v genu *ESR1* (gen pro estrogenový receptor), ztráta funkce *PTEN* genu a *AKT1* mutace [33].

Závěr

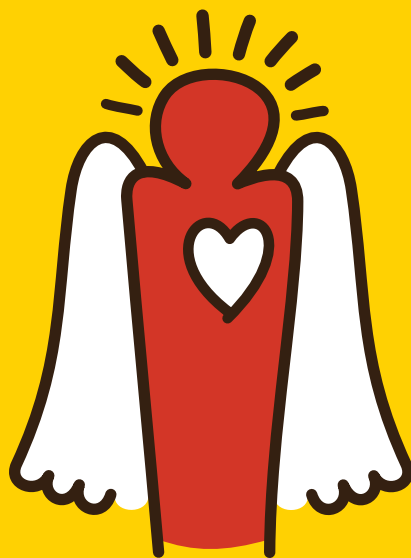
Zatím neznáme optimální sekvenci jednotlivých léčebných kombinací, popř. monoterapie u patientek s pokročilým HR+/HER2– karcinomem prsu, nicméně i přes zatím spoustu ještě nezodpovězených otázek se staly inhibitory CDK4/6 jedním ze zásadních průlomů v terapii lumenálního metastatického karcinomu prsu. Preferovanou léčebnou variantou u HR+/HER2– metastatického karcinomu prsu je v první linii kombinace HT s inhibitorem

CDK4/6, další variantou je možná pouze hormonální léčba monoterapií.

Volba léčebné varianty závisí na předchozí terapii, toxicitě terapie, délce bezpříznakového období, rozsahu onemocnění, závažných interkurencích, biologickém věku, výkonnostním stavu (PS) a samozřejmě v neposlední řadě i na preferencích pacientky. V dalších liniích lze využít kombinace fulvestrantu s inhibitorem CDK4/6, kombinace everolimu s exemestanem, snad brzy i kombinace fulvestrantu s alpelisibem u patientek s prokázanou mutací *PIK3CA*.

Další z možností pro pacientky s prokázanou zárodečnou mutací v genech *BRCA 1/2* je monoterapie PARP inhibitorem olaparibem, který má v ČR úhradu ze zdravotního pojištění. Dlouhodobým cílem v onkologii je nejen u karcinomu prsu snaha „ušít pacientkám terapii co nejvíce na míru“. Určitě existuje skupina patientek, jimž můžeme v první linii nabídnout pouze monoterapii s výborným efektem a kombinační léčbu zvolit až v dalších liniích. Problémem zůstává znalost „specifických markerů“, na jejichž základě bychom se rozhodovali. Toto nám dosud v klinické praxi chybí. Cílem této personalizované terapie je nejen snaha o vyšší efektivitu léčby, ale i toxicita onkologické terapie a její ekonomická náročnost.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura



DOBRÝ ANDĚL

Přes 80 % rodin s vážně nemocným pacientem potřebuje dlouhodobou finanční podporu

Setkáváte se ve své profesi s pacienty s **vážným** či **dlouhodobým onemocněním**? Doporučte jim pomoc nadace Dobrý anděl!

Pravidelná finanční podpora je určena pro rodiny s nezaopatřenými dětmi, v nichž se dítě nebo rodič potýká s onkologickým onemocněním, nebo kde dítě trpí jiným vážným onemocněním. **Děkujeme.**

www.dobryandel.cz

Současný pohled na časný triple negativní karcinom prsu

MUDr. Zuzana Bielčíková, Ph.D. Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Souhrn: Standardem léčby časného triple negativního karcinomu prsu (TNBC) je neoadjuvantní léčba založená na antracyklinech a taxanech. Dle studie BrighTNess je přidání karboplatiny vhodné nezávisle na stavu genů *BRCA* u nádorů s uzlinovým postižením ve stadiích II–III. Léčba reziduální nemoci je ovlivněna volbou neoadjuvance. V případě neoadjuvantní chemoterapie lze postneoadjuvantně indikovat kapecitabin, v případě kombinace chemoterapie a imunoterapie je vhodné v imunoterapii pokračovat po operaci do celkové délky 1 roku. U *BRCA* nosiček s nádory stadia II–III volíme adjuvantně nebo postneoadjuvantně v případě reziduální nemoci (RD) olaparib. Deeskalaci léčby lze uplatnit pouze u nádorů stadia I (T1a–T1b); primární indikací je operace, u nádorů infiltrovaných lymfocyty (TILs) lze uvažovat o vynechání adjuvantní systémové léčby. Prediktory pro indikaci chemoterapie či cílené léčby u TNBC chybějí, prognostický význam TILs a patologické kompletní remise (pCR) nebo RD doplňuje exprese ligandů programované buněčné smrti typu 1 (PD-L1) u části nádorů.

Klíčová slova: časný TNBC, chemoterapie, operace, imunoterapie, konjugáty, cílená terapie, prognostické markery

Triple negativní karcinom prsu (TNBC) je agresivním subtypem s vysokou mírou relapsů často do viscerálních orgánů [1]. Subtyp basal-like 1 díky chemosenzitivitě dosahuje vysokého stupně patologických kompletních remisí (pCR), které zlepšují prognózu nemoci [2]. Infiltrace nádoru lymfocyty (TILs) je také prediktorem lepší prognózy nemoci [3, 4], vyšší citlivosti k chemoterapii [5], data o jejich prediktivním významu ve spojení s imunoterapií jsou ale sporé [6]. Naopak reziduální nemoc (RD) po neoadjuvantní léčbě predikuje špatnou prognózu [7] a může být důvodem k eskalaci léčby po operaci. Předmětem zájmu v této indikaci jsou zejména lékové konjugáty (ADC) a imunoterapie. Článek pojednává o současné strategii léčby časného TNBC z pohledu jak chirurgie, tak systémové léčby.

Chemoterapie

Časování chemoterapie

Přestože časování chemoterapie do období před operací ne zlepšuje prognózu pacientek [8], je neoadjuvantní chemoterapie považována za standard léčby časného i lokálně pokročilého TNBC. Neoadjuvantní přístup zvyšuje šanci na parciální chirurgický výkon [9], stěžejní se ale v indikaci neoadjuvance stala možnost stratifikace nemoci podle rizika relapsu na základě přítomnosti či nepřítomnosti pCR nebo naopak RD a jejího rozsahu [10]. Výjimkou z indikace neoadjuvance jsou zejména malé TNBC (stadia I), u nichž chemoterapii směřujeme do adjuvance (viz níže).

Optimální režim chemoterapie

Antracyklinový vs. non-antracyklinový režim chemoterapie zkoumaly studie ABC [11] s non-inferiorním designem. Kombinace antracyklinů a taxanů oproti režimu TC (docetaxel + cyklofosfamid) prokázala snížení rizika relapsu nemoci v celé populaci pacientek s karcinomem prsu i těch s TNBC.

Nejvyšší přínos v této podskupině měly nemocné s uzlinovým postižením, z čehož lze odvozovat doporučení kombinace

antracyklinů a taxanů pro vysoce rizikové nemocné. Naopak u nemocných bez postižení uzlin je možné zvážit vynechání antracyklinů.

Přidání karboplatiny (CBDCA) zvyšuje počet pCR [10, 12–14] a zlepšuje prognózu nemoci [15, 16]. Ve studii BrighTNess z CBDCA profitovaly všechny nemocné s uzlinovým postižením (stadia II–III) nezávisle na přítomnosti či nepřítomnosti germinální mutace v genech *BRCA 1/2* [15]. Přidání CBDCA lze tedy již považovat za doporučený standard u rizikových nemocných.

Indikaci CBDCA podporuje přítomnost TILs v nádoru – zvyšuje šanci na dosažení pCR ve srovnání s léčbou založenou na antracyklinu a taxanu [4]. Stejně pozitivní korelace byla zaznamenána u nádorů s fenotypem BRCAness [17]. Fenotyp BRCAness můžeme definovat jako deficienci homologní rekombinace (opravy DNA) při intaktních genech *BRCA* vznikající v důsledku epigenetických změn a instability genomu. Mutace (germinální či somatické) v genech *BRCA* jsou dalším zdrojem deficitu procesu homologní rekombinace.

Eskalace a deeskalace chemoterapie

Eskalace léčby je doporučena v případě RD po ukončení neoadjuvantní části systémové terapie. Adjuvantní kapecitabin prokázal prodloužení jak času beze známek nemoci (DFS) [18, 19], tak přežívání (OS) nemocných [18], a otevřel tak dveře dalším postneoadjuvantním studiím, z nichž některé v necíleném podání kapecitabinu selhaly [20]. Dosud nebyl prokázán ani jasný přínos platiny v adjuvantním podání [21]. Přínos kapecitabinu po kombinované léčbě s přidáním platiny není znám.

Cílené podání adjuvantní léčby rizikové skupině pacientek s RD zůstává předmětem výzkumu a bude jistě cíleno zejména na imunoterapii (viz níže). Adjuvantní podání imunoterapie je dosud vázáno na její neoadjuvantní indikaci společně s chemoterapií a bude diskutováno níže.

Deeskalace adjuvantní léčby vychází z předpokladu prognostické výhody malých nádorů. Retrospektivní práce upozorňují na

možnost vynechání chemoterapie u nádorů T1a–T1b [22] nebo TILs (u pacientů stadia I a TILs $\geq 30\%$) [23].

Cílená terapie

Neoadjuvantní indikace

Imunoterapie přebírá v léčbě časného TNBC vedoucí roli a v kombinaci s chemoterapií zlepšuje výsledky zejména u vysoce rizikových pacientek ve stadiu II–III. Schéma léčby dle studie KEYNOTE-522 zahrnuje v neoadjuvantní části pembrolizumab, paklitaxel a CBDCA následované antracyklinovým režimem AC/EC (doxorubicin/epirubicin + cyklofosfamid).

Léčba pembrolizumabem pokračuje adjuvantně po dobu 27 týdnů. Ačkoli ve studii nebyl prokázán prediktivní význam exprese PD-L1 pro efekt pembrolizumabu, pacienti s PD-L1 pozitivními nádory měli vyšší šanci na dosažení pCR. Imunoterapie zvýšila počet pCR u všech nádorů (tedy PD-L1 pozitivních i PD-L1 negativních), a to z 51,2 na 64,8 % ($p = 0,00055$) [24]. Beze známek nemoci bylo po mediánu sledování dlouhém 39 měsících signifikantně více pacientů léčených kombinovanou léčbou oproti chemoterapii samotné (3leté EFS: 84,5 vs. 76,8 %; HR: 0,63; $p = 0,0003$), a to jak u populace PD-L1 pozitivní (HR: 0,67), tak PD-L1 negativní (HR: 0,48). Z kombinované léčby profitovali jak nemocní s RD, tak nemocní, kteří po neoadjuvantní části léčby dosáhli pCR [25]. Tato data podpořila schválení pembrolizumabu Americkou lékařskou agenturou (FDA) pro léčbu rizikových pacientek s TNBC. Ostatní preparáty čekají pro potvrzení svého významu na data o přežívání [26].

Nejasnou zůstává nutnost podání imunoterapie v adjuvanci. Ve studii Gepar NUEVO byli nemocní léčeni neoadjuvantně durvalumabem a placebem s nab-paklitaxelem a dále antracyklinovou chemoterapií opět v kombinaci s imunoterapií a placebem, adjuvantně chemoterapie ani imunoterapie podávány nebyly. Po mediánu sledování dlouhém 42,2 měsíce analýza dat ukázala, že přidání imunoterapie k chemoterapii vedlo ke zlepšení prognózy nemocných (3letý IDFS: 84,9 vs. 76,9 %; HR: 0,54; $p = 0,0559$; 3letý DDFS: 91,4 vs. 79,5 %; HR: 0,37; $p = 0,0148$; 3letý OS: 95,1 vs. 83,1 %; HR: 0,26; $p = 0,0076$), a to zejména pacientů s pCR (3letý IDFS: 92,0 %) ve srovnání s non-pCR skupinou (3letý IDFS: 71,9 %) [27]. Neoadjuvantní podání imunoterapie (bez pokračování v adjuvanci) stejně jako prediktivní význam TILs pro efekt imunoterapie, který byl prokázán pro krátkou, tzv. window fázi této studie, musejí být potvrzeny studií fáze III. Podobně jako v předešlé studii, PD-L1 měl pouze prognostický význam pro dosažení pCR.

Neoadjuvantní podání inhibitorů PARP (poly-(ADP-ribózo) polymerázy) u pacientů s fenotypem BRCAness nebo germinální mutací vyžaduje další bádání [14, 28, 29].

Postneoadjuvantní indikace

Postneoadjuvantní podání imunoterapie u nemocných s RD řeší studie SWOG S1418/NRG-BR006, do které byli zařazováni nemocní s RD (v prsu > 1 cm nebo s postižením uzlin, tj. N+) po neoadjuvantní léčbě. Stratifikačními faktory pro adjuvantní léčbu pembrolizumabem nebo placebem byly velikost reziduálního nádoru v prsu, vstupní N stadium (N0 vs. N+), PD-L1 pozitivita vs.

negativita a indikace adjuvantní chemoterapie (povolen adjuvantní kapecitabin). Výsledky této studie fáze III jsou v očekávání [30]. Podobný design má studie A-BRAVE s avelumabem [31].

Zatím jedinou cíleně podanou léčbou u rizikové populace žen s TNBC stadia II–III s prokázanou mutací v genech *BRCA 1* nebo *BRCA 2* je olaparib. Léčbu lze nabídnout nemocným, které nedosáhly pCR nebo primárně operovaným pacientkám s postižením 1–3 uzlin dle pooperačního histologického vyšetření. Dávka olaparibu je 300 mg 2x denně po dobu 1 roku. Data o přínosu olaparibu na přežívání nemocných nedosáhla zatím statistické signifikance. Studie OLYMPIA splnila ale svůj primární cíl, nemocné léčené olaparibem měly asi o 9 % nižší riziko relapsu nemoci ve srovnání s pacientkami léčenými placebem (3letý IDFS: 85,9 %; 77,1 %; HR: 0,61). V parametru vzdálené generalizace bylo v rameni s olaparibem o 7 % méně událostí ve srovnání s placebem (3letý DDFS: 87,5 vs. 80,4 %; HR: 0,57; $p < 0,001$) [32].

Předmětem zájmu je na poli TNBC také TROP2 povrchový glykoprotein cílený lékovým konjugátem sacituzumab govitecanem. Ve studii SASCIA bude v postneoadjuvantní indikaci u nemocných s reziduální nemocí srovnáván s chemoterapií (kapecitabinem nebo na bázi platiny) [22].

Operace

Prs zachovný výkon vs. mastektomie

V otázce volby parciálního výkonu (BCS) nebo mastektomií (ME) hraje roli jak časování výkonu (primární vs. po neoadjuvantní systémové léčbě), tak přání nemocných. U pacientek s TNBC stadia I–IIA indikovaných k primárnímu chirurgickému výkonu je podíl relapsů stejný bez ohledu na typ provedené operace (ME vs. BCS) [34].

U pacientek léčených předoperačně systémovou léčbou jsou v případech down-stagingu nemoci parciální výkony rovněž bezpečné a z pohledu lokálních relapsů není indikace ME odůvodněná [35]. Větší výkon v podobě ME přes možnost BCS volí častěji mladší pacientky [35], důvodem mohou být lokální zvyklosti [36], obavy nebo pozitivní rodinná anamnéza [37] či přítomnost hereditární mutace, nejčastěji v genech *BRCA 1* nebo *BRCA 2* [38]. Hlavní faktor pro volbu ME souvisí s přežitím/relapsem, kdežto faktory, jež vedou nemocné s BCS, souvisejí často s estetickým vzhledem [39].

Operace nádorů s fenotypem BRCAness

Profylaktická ME má význam u zdravých nosiček mutace *BRCA 1*, méně mutace *BRCA 2* [40]. U pacientek s karcinomem prsu je riziko kontralaterálního nádoru závislé na věku v době prvního nádoru a typu *BRCA* mutace. Největší přínos z profylaktické operace mají mladé pacientky (do 40 let) s mutací v genu *BRCA 1/2*, jejichž riziko kontralaterálního nádoru v 25 letech dosahuje 55, resp. 38 % [41]. U mladých žen s karcinomem prsu bez průkazu mutace ve vysoce rizikových genech, pacientek s mutací v genu *CHEK2* a dalších středně rizikových genech nebo u pacientek s familiárním výskytem karcinomu prsu profylaktické výkony přínos nemají [41, 42].

Cílená axilární disekce

Takzvaná cílená axilární disekce (TAD) zahrnuje biopsii a značení patologické uzliny a sentinelové uzliny před zahájením systémové

Tabulka 1 Systémová léčba časného triple negativního karcinomu prsu v roce 2022.

TNBC	Neoadjuvance	Adjuvance
T1mi–T1a	–	Sledování bez léčby
T1b	–	<ul style="list-style-type: none"> Sledování bez léčby <i>nebo</i> Chemoterapie bez antracyklinů Ve sporných případech vyšetření TILs
T1c	–	<ul style="list-style-type: none"> Chemoterapie na bázi antracyklinů a taxanů Ve sporných případech vyšetření TILs
Stadium II–III, <i>BRC_{Awt}</i>	<ul style="list-style-type: none"> A + T + CBDCA A + T + CBDCA + IO* 	<ul style="list-style-type: none"> CAPE v případě rezidua po chemoterapii IO do roka, pokud byla podána neoadjuvantně
Stadium II–III, <i>BRC_{Amt}</i>	A + T ± CBDCA ± IO*	<ul style="list-style-type: none"> OLA 1 rok v případě RD po chemoterapii IO do roka, pokud byla podána neoadjuvantně

TILs – tumor infiltrující lymfocyty; *BRC_{Awt}* – divoký typ genu *BRCA*, tj. bez přítomnosti mutace; *BRC_{Amt}* – mutace v genu *BRCA*; A – antracyklin; T – taxan; CBDCA – karboplatina; IO – imunoterapie (* pembrolizumab – nutno žádat revizního lékaře); CAPE – kapecitabin; OLA – olaparib; RD – reziduální nemoc

neoadjuvantní léčby a jejich odstranění po ukončení systémové léčby s cílem deeskalace axilárních výkonů a morbidity spojené s exenterací axily [43].

TAD je vhodná pro nemocné s limitovaným postižením spádových uzlin (N1–3) před zahájením léčby a nesuspektními uzlinami (N0) po systémové terapii. Hranice falešně negativních biopsií do 5 % je považována za akceptovatelnou z pohledu prognózy. V největší prospektivní studii SenTa dosáhl podíl falešně negativních výsledků po TAD 4,3 %, zatím chybějí data z dlouhodobého sledování [44].

V rukou multioborových týmů a zkušených chirurgů a radiologů je TAD metodou šetřící axilu. Limity TAD vycházejí jednak z limitů značení (neexistuje jediná nejlepší metoda), limitů lidských (detekční úroveň zaklipované uzliny není 100%), jednak z absence dat týkajících se některých sekvencí léčby (provedení TAD až po ukončení postneoadjuvantní léčby) nebo vstupního rozsahu uzlinového postižení (otázka bezpečnosti TAD při vstupním postižení více než tří uzlin). V případě pozitivního patologického nálezu (uzlinové reziduum nemoci) má být TAD doplněna exenterací axily.

Tabulka 2 Otázky a cíle v léčbě triple negativního karcinomu prsu.

Cíl	Metody
Zvýšení počtu pCR	Molekulární testování TNBC a testování (nových) léků <ul style="list-style-type: none"> IO u imunitně aktivovaného subtypu? ADC u imunitně suprimovaného subtypu? CT u subtypu basal like 1? HT u lumínálních subtypů? PAPRi u nádorů s fenotypem BRCAness? ADC u nádorů HER2_{low}?
Zlepšení prognózy nemocných s RD	<ul style="list-style-type: none"> Molekulární testování RD a testování (nových) léků Vyšetření TILs v RD Eskalace léčby postneoadjuvantně
Rozšíření detekce germinálních mutací o nádory se somatickou mutací a nádory s fenotypem BRCAness	Klinické studie testující PARP inhibitory ± CT neoadjuvantně nebo postneoadjuvantně
Prospektivní testování prognostického významu TILs	Prospektivní randomizované studie: <ul style="list-style-type: none"> CT vs. sledování (T1a–T1b) IO vs. sledování (T1a–T1c) IO vs. CT vs. IO + CT (T1c)

TILs – tumor infiltrující lymfocyty; IO – imunoterapie; CT – chemoterapie; HT – hormonální léčba; ADC – lékové konjugáty; pCR – patologická kompletní remise; RD – reziduální nemoc

Zobrazovací remise a vynechání operace

V souvislosti s možností dosažení pCR se nabízí otázka vynechání operativy po neoadjuvantní léčbě. Studie zabývající se touto problematikou analyzují možnosti zobrazovacích technik, obvykle v kombinaci s bioptickým ověřením zobrazovací remise. Dle metaanalýzy publikované v roce 2020 jsou současné metody vakuové biopsie navigované zobrazovacími metodami nedostatečné v predikci pCR [45]. Podíl falešně negativních výsledků po neoadjuvantní chemoterapii snižuje inteligentní vakuová asistovaná biopsie, algoritmus vyvinutý za pomoci umělé inteligence, jejíž aplikaci bude nutně předcházet prospektivní testování [46].

Závěr

Doporučení systémové léčby časného TNBC v roce 2022 a cíle a otázky do let nadcházejících shrnují tabulky (tab. 1–2).

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

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

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

Přežití prodlouženo

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

Signifikantně delší medián PFS

4,8 vs. 1,7 měsíce

4,8 měsíce v rameni s přípravkem TRODELVY (95% CI, 4,1-5,8) vs. 1,7 měsíce v rameni s chemoterapií v monoterapii* (95% CI, 1,5-2,5); HR: 0,43 (95% CI, 0,35-0,54); p<0,001^{††}

Signifikantně delší medián OS

11,8 vs. 6,9 měsíce

11,8 měsíce v rameni s přípravkem TRODELVY (95% CI, 10,5-13,8) vs. 6,9 měsíce v rameni s chemoterapií v monoterapii* (95% CI, 5,9-7,7); HR: 0,51 (95% CI, 0,41-0,62); p<0,001^{††}

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

[†]Signifikantní zlepšení PFS a OS v populaci pro primární analýzu bylo kontistentní s výsledky v ITT populaci (medián PFS: 5,6 měsíce vs. 1,7 měsíce; HR=0,41, p<0,0001; medián OS: 12,1 měsíce vs. 6,7 měsíce; HR=0,48; p<0,0001). Populace pro primární analýzu zahrnovala pacienty bez mozkových metastáz při vstupu do klinického hodnocení (n=468). ITT populace zahrnovala pacienty s nebo bez mozkových metastáz při vstupu do klinického hodnocení (n=529).¹ ADC, konjugát protilátka-léčivo; BICR, zaslepená, nezávislá, centralizovaná kontrolní skupina radiologů; CI, interval spolehlivosti; HR, poměr rizik; ITT, se záměrem léčit; IV, intravenózní; mTNBC, metastatický triple-negativní karcinom prsu; OS, celkové přežití; PFS, přežití bez progresu; RECIST, kritéria hodnocení onkologické odpovědi u solidních tumorů; TNBC, triple-negativní karcinom prsu; Trop-2, trofoblastický povrchový antigen 2.

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

Trodelvy ▼ ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Trodelvy 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje sacituzumabum govitecanum 200 mg. **Indikace:** Přípravek Trodelvy je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím triple-negativním karcinomem prsu (mTNBC), kteří podstoupili dvě nebo více předchozích systémových terapií, z nichž alespoň jedna byla na pokročilém onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Trodelvy musí být podáván pacientům pouze zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s použitím protinádorové léčby a v prostředí s dostupným kompletním vybavením pro resuscitaci. Doporučená dávka sacituzumab govitecanu je 10 mg/kg tělesné hmotnosti podávaných ve formě intravenózní infuze jednou týdně 1. den a 8. den 21denních léčebných cyklů. U léčbě je nutné pokračovat až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Před každou dávkou sacituzumab govitecanu se doporučuje léčba k prevenci reakcí na infuze a zvracení vyvolaných chemoterapií. **Starší pacienti:** U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávkování. **Porucha funkce jater:** Při podávání sacituzumab govitecanu pacientům s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava výchozí dávky. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebyla bezpečnost sacituzumab govitecanu stanovena. Sacituzumab govitekan nebyl studován u pacientů se sérovým bilirubinem > 1,5 ULN nebo AST nebo ALT > 3 ULN u pacientů bez jaterních metastáz nebo AST nebo ALT > 5 ULN u pacientů s jaterními metastázami. U těchto pacientů je nutné se vyhnout používání sacituzumab govitecanu. **Porucha funkce ledvin:** Při podávání sacituzumab govitecanu pacientům s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava výchozí dávky. Sacituzumab govitekan nebyl studován u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem onemocnění ledvin. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost sacituzumab govitecanu u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly stanoveny. Sacituzumab govitekan je určen pouze k intravenóznímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Neutropenie:** Sacituzumab govitekan může způsobit závažnou nebo život ohrožující neutropenii. Přípravek nemá být podáván v případě, že absolutní počet neutrofilů je nižší než 1500/mm³ v den 1 jakéhokoliv cyklu nebo v případě, že absolutní počet neutrofilů je nižší než 1000/mm³ v den 8 jakéhokoliv cyklu. Během léčby se doporučuje sledovat krevní obraz pacientů. Může být nutná léčba faktorem stimulujícím kolonie granulocytů a úprava dávky. Přípravek nemá být podáván v případě febrilní neutropenie. **Průjem:** Sacituzumab govitekan může způsobit závažný průjem a nemá být podáván v případě výskytu průjmu stupně 3–4 v době plánované léčby a léčba má pokračovat teprve po zlepšení na ≤ stupeň 1. **Hypersenzitivita:** Sacituzumab govitekan může způsobit závažnou a život ohrožující hypersenzitivitu, proto je podávání přípravku u pacientů s prokázanou hypersenzitivitou kontraindikováno. U pacientů, kterým je podáván sacituzumab govitekan se před infuzí doporučuje premedikace, včetně antipiretik, H1 a H2 blokátorů nebo kortikosteroidů. Pacienty je nutné pečlivě sledovat z hlediska reakce spojené s infuzí během a nejméně 30 minut po dokončení každé infuze. Pokud se u pacienta objeví reakce spojená s infuzí je nutné infuzi zpomalit nebo trvale ukončit. **Nauzea a zvracení:** Sacituzumab govitekan je emetogenní. Jako prevence nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií se doporučuje antiemetická preventivní léčba dvěma nebo třemi léčivými přípravky. Přípravek nemá být podáván v případě nauzey stupně 3–4 v době plánované léčby a léčba má pokračovat pouze s dalšími podpůrnými opatřeními po zlepšení na ≤ stupeň 1. Všichni pacienti mají rovněž dostat léčivé přípravky k domácímu použití, s jasnými pokyny pro prevenci a léčbu nauzey a zvracení. **Použití u pacientů se sníženou aktivitou UGT1A1:** U jednotlivců, kteří jsou homozygoty pro alelu UGT1A1*28, existuje potenciálně zvýšené riziko neutropenie, febrilní neutropenie a anémie a může u nich hrozit zvýšené riziko jiných nežádoucích účinků po zahájení léčby sacituzumab govitekanem. Je nutné pozorně sledovat pacienty s prokázanou sníženou aktivitou UGT1A1 s ohledem na nežádoucí účinky. Pokud není stav UGT1A1 znám, není nutné provádět žádné testy, protože léčba nežádoucích účinků včetně doporučené úpravy dávky bude u všech pacientů stejná. **Embryofetální toxicita:** Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku je nutné informovat o případném riziku pro plod, protože podání sacituzumab govitecanu může způsobit teratogenitu a/nebo embryofetální letalitu. Před zahájením podávání je nutné u žen ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné. **Sodík:** Přípravek Trodelvy je podáván v roztoku obsahujícím sodík a je nutné vzít to u vřahu v souvislosti s celkovým příjmem sodíku pacientem ze všech zdrojů během dne. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Očekává se, že inhibitory nebo induktoři UGT1A1 zvyšují, resp. snižují expozici SN-38. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Pacienti s partnerkami ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání sacituzumab govitecanu těhotným ženám nejsou k dispozici. Nicméně na základě mechanismu účinku může sacituzumab govitekan působit při podání během těhotenství teratogenitu a/nebo embryofetální letalitu. Sacituzumab govitekan nemá být používán během těhotenství, pokud klinický stav nevyžaduje léčbu. Není známo, zda se sacituzumab govitekan nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojení/novorozence nelze vyloučit. Na základě zjištění u zvířat může sacituzumab govitekan poškozovat fertilitu u žen ve fertilním věku. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Trodelvy má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, např. závrata, únava. **Hlavní nežádoucí účinky:** Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří: průjem, nauzea, neutropenie, únava, alopecie, anémie, zvracení, zácpa, snížená chuť k jídlu, kašel a bolest břicha. Nejčastější závažnými nežádoucími účinky jsou febrilní neutropenie a průjem. Podrobnosti o nežádoucích účincích viz plná verze SPC. **Předávkování:** V případě předávkování je nutné pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky či příznaky nežádoucích účinků, závažné neutropenie a zahájit vhodnou léčbu. **Uchovávání:** Prášek pro koncentrát: v chladničce (2 °C – 8 °C). **Rekonstituovaný roztok:** nutné použít okamžitě k přípravě naředěného infuzního roztoku. Pokud není roztok použit okamžitě, lze infuzní vak obsahující naředěný roztok uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) nejvýše po dobu 24 hodin, chráněný před světlem. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Přípravek Trodelvy je cytotoxický léčivý přípravek. Je nutné postupovat v souladu se zvláštními požadavky pro zacházení s přípravkem a jeho likvidaci. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/21/1592/001. **Datum revize textu:** 07/2022. **Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku.**

Literatura: 1. SPC TRODELVY.

Metastatický triple negativní karcinom prsu: léčebný algoritmus a nové terapeutické možnosti

MUDr. Miloš Holánek, Ph.D. Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn: Triple negativní karcinom je agresivním podtypem nádorových onemocnění prsu se špatnou prognózou a omezenými léčebnými možnostmi. Dlouhodobě jedinou léčebnou možností jak časného, tak i pokročilého onemocnění byla konvenční cytostatická terapie. Teprve v posledních letech se do léčebného algoritmu dostalo několik nových preparátů, díky kterým došlo ke zlepšení prognózy onemocnění. U pacientek s metastatickým triple negativním karcinomem lze v případě exprese ligandu programované buněčné smrti 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) k léčbě kromě standardních cytostatik použít imunoterapii, u pacientek s mutací *BRCA 1/2* lze zařadit do léčby inhibitory poly-(ADP-ribózo) polymerázy (PARPi). Novým preparátem je také sacituzumab govitecan, konjugát protilátky proti trofoblastickému antigenu 2 (Trop-2) a cytostatika SN-38 (inhibitor topoizomerázy I).

Klíčová slova: triple negativní karcinom prsu, mutace *BRCA*, PARP inhibitory, imunoterapie, PD-L1, pembrolizumab, atezolizumab, sacituzumab govitecan

Triple negativní karcinom prsu (TNBC), který představuje přibližně 15 % všech karcinomů prsu, je nejagresivnějším podtypem tohoto onemocnění se špatnou prognózou [1, 2]. TNBC je charakteristický absencí exprese estrogenového receptoru (ER), progesteronového receptoru (PR) a absencí overexprese lidského epidermálního růstového receptoru 2 (HER2) na povrchu nádorových buněk. Dále je pro tento podtyp onemocnění charakteristický vysoký stupeň dediferenciace nádorových buněk (nádorový grade), vysoká hodnota proliferativního indexu Ki-67, tendence k časně hematogenní diseminaci onemocnění s tvorbou viscerálního metastatického postižení. Přežití pacientek s metastatickým TNBC se v případě standardní cytostatické terapie pohybuje kolem 18 měsíců [3]. Z tohoto důvodu je snaha o nalezení nových preparátů a léčebných možností, pomocí kterých by bylo možné takto špatnou prognózu alespoň částečně zlepšit.

TNBC je značně heterogenním onemocněním [4, 5]. Na základě výsledků genových expresních profilů lze onemocnění rozlišit na několik podtypů, které se liší biologickým chováním, léčebnou odpovědí a prognózou: basal-like 1 (BL1), basal-like 2 (BL2), imunomodulační (IM), mezenchymální (M), mesenchymal stem-like (MSL) a podtyp luminální s expresí androgenového receptoru (LAR).

TNBC je také častěji než ostatní typy karcinomu prsu asociován s mutací v tumor supresorových genech *BRCA 1* a *BRCA 2*. Mutace v genu *BRCA 1* je u pacientek s TNBC pozorována v 9–21 % případů. Až 39 % pacientek mladších 40 let jsou nosičky mutací *BRCA 1* nebo *BRCA 2* [6].

Prognóza pacientek, které jsou nosičkami mutace *BRCA 1* nebo *BRCA 2*, je stejná jako u pacientek bez mutace [7]. Přítomnost mutace v genech *BRCA 1* a *BRCA 2* není pouze prognostickým, ale v současné době i prediktivním faktorem. Pacientky s mutací *BRCA* profitují z léčby inhibitory poly-(ADP-ribózo) polymerázy (PARPi).

TNBC je považován také za nejvíce imunogenní podtyp karcinomu prsu. Vztah mezi imunitním systémem a vznikem nádorového

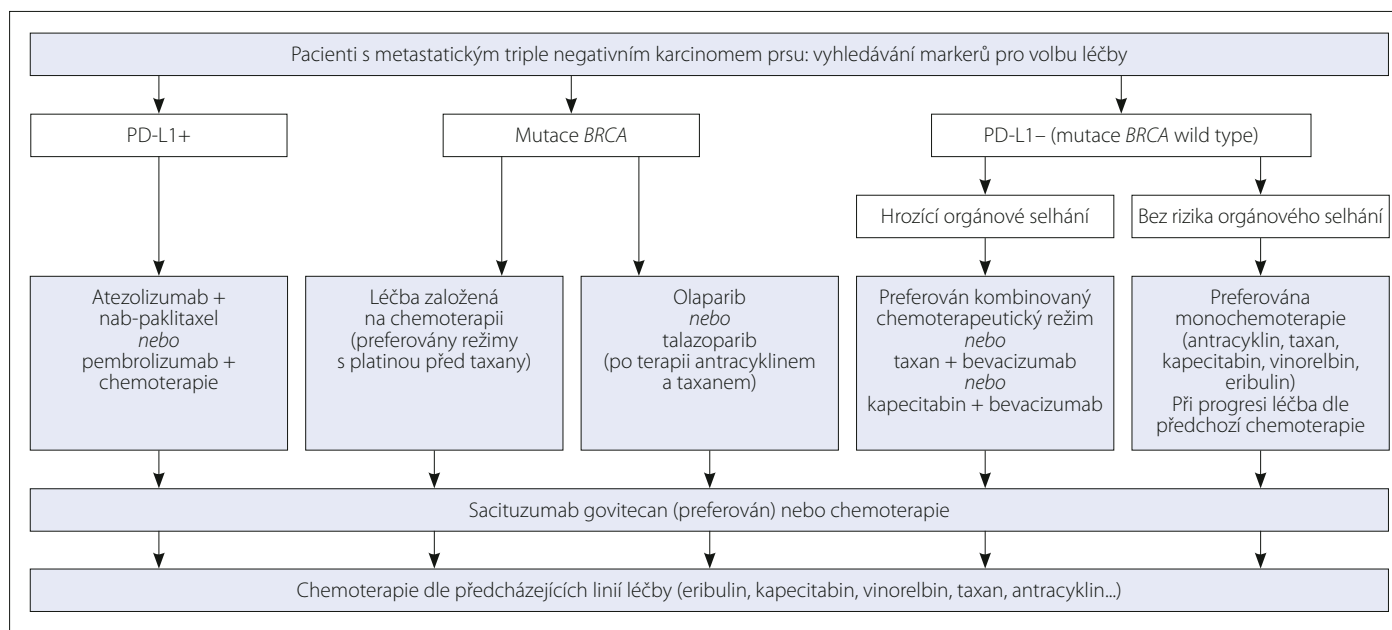
onemocnění je znám již dlouhou dobu, avšak teprve v posledních letech je možné tyto poznatky využít k léčbě karcinomu prsu. Míra protinádorové odpovědi je u TNBC úzce spojena s přítomností tzv. tumor infiltrujících lymfocytů (TILs, tumor infiltrating lymphocytes), B lymfocytů, makrofágů a NK buněk. Za optimální situace je schopen imunitní systém nádorové onemocnění rozpoznat a cíleně zlikvidovat, avšak nádorová buňka má celou řadu mechanismů, jak tomuto imunitnímu dohledu odolat.

K nejdůležitějším regulátorům protinádorové imunitní odpovědi patří cytotoxický T-lymfocytární protein 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4) a protein programované buněčné smrti 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) na povrchu lymfocytů, který je aktivován vazbou PD-L1 a PD-L2 na B lymfocytech, makrofázích a nádorových buňkách. Aktivací PD-1 dochází k utlumení lymfocytární reakce, což vede k utlumení imunitní odpovědi. V případě nádorových buněk se díky zvýšené expresi PD-1 jedná o jeden z nejčastějších mechanismů útlumu protinádorové imunitní odpovědi. Díky ovlivnění interakce mezi PD-1 a PD-L1 pomocí checkpoint inhibitorů dochází k obnově protinádorové imunity za pomoci T lymfocytů.

Míra exprese PD-1/PD-L1 je u karcinomu prsu různá. Zvýšená exprese je charakteristická pro nádory SR negativní, HER2 pozitivní nebo TNBC, pro nádory vyššího grade a s vysokou hodnotou proliferativního antigenu Ki-67. Díky imunoterapii pomocí checkpoint inhibitorů došlo k zásadní změně prognózy celé řady onkologických onemocnění včetně TNBC.

Dalším preparátem, který je aktuálně k léčbě TNBC k dispozici, je monoklonální protilátka sacituzumab govitecan. Tento preparát je zaměřený proti trofoblastickému antigenu 2 (Trop-2) na povrchu nádorových buněk. Pomocí linkeru [19] je na tuto protilátku navázáno cytostatikum SN-38, patřící do skupiny inhibitorů topoizomerázy I. Díky tomu je možné maximalizovat protinádorový efekt cytostatika při dobrém toxickém profilu.

Obrázek 1 Léčebná strategie metastatického triple negativního karcinomu prsu. Upraveno podle [18].



Léčebný algoritmus triple negativního karcinomu prsu

Volba konkrétního preparátu a léčebného režimu je v případě TNBC ovlivněna celou řadou faktorů. Optimální léčebný postup je volen na základě klinického stavu pacientky, laboratorního nálezu, komorbidit, rozsahu onemocnění a jeho dynamiky, předcházející léčby, léčebné odpovědi a toxicity léčby.

K výběru nejefektivnějšího léčebného postupu je v případě TNBC vhodné znát status *BRCA 1/2* a expresi PD-L1. Pacientky s expresí PD-L1 mohou být léčeny v rámci první linie kombinací imunoterapie a chemoterapie, nosičky zárodečné mutace v genech *BRCA 1/2* jsou kandidátkami léčby pomocí PARPi po předcházející chemoterapii zahrnující antracyklin a taxan. U pacientek s mutací *BRCA 1/2* je též možné do léčebného schématu zařadit platिनový derivát. U pacientek PD-L1 negativních bez mutace v genech *BRCA 1/2* je využíváno standardní cytostatické terapie. Není jednoznačně stanoven optimální režim první linie, v případě rychle progredujícího onemocnění s hrozící viscerální krizí u pacientek v dobrém klinickém stavu je vhodné použít spíše kombinovaný režim než monoterapii s cílem dosažení rychlejší protinádorové odpovědi.

V jiných případech je většinou volena monoterapie, která je ve většině případů schopna zprostředkovat obdobný protinádorový efekt s menší toxicitou léčby, než je tomu v případě kombinovaných režimů. V rámci druhé linie léčby lze použít nový preparát sacituzumab govitecan. V rámci dalších linií jsou již ve většině případů opět používána konvenční cytostatika. Schéma léčebného algoritmu je na obr. 1.

Možnosti cílené léčby triple negativního karcinomu prsu

PARP inhibitory

Účinnost PARP inhibitorů byla prokázána dvěma velkými klinickými studiemi, na jejichž základě byly dané preparáty k léčbě metastatického TNBC registrovány. OlympiAD [8] byla klinickou studií

III. fáze, do níž byly zařazovány pacientky s metastatickým HER2 negativním karcinomem, které byly nosičkami zárodečné mutace *BRCA*. Jednalo se již o pacientky léčené pro pokročilé onemocnění, randomizovány byly v poměru 2 : 1 do ramene s olaparibem nebo do ramene s chemoterapií (dle volby lékaře – kapecitabin, eribulin nebo vinorelbin). Primárním cílem bylo zhodnocení PFS. Zařazeno bylo celkově 302 pacientek, 205 do ramene s olaparibem a 97 do ramene s chemoterapií. Medián PFS byl signifikantně delší ve skupině pacientek léčených olaparibem (7,0 vs. 4,2 měsíce; poměr rizik [HR]: 0,58; 95% interval spolehlivosti (CI): 0,43–0,80; $p < 0,001$).

Četnost léčebných odpovědí byla 59,9 % v rameni s olaparibem a 28,8 % v rameni s chemoterapií. Výskyt nežádoucích účinků (NÚ) stupně závažnosti 3 byl u olaparibu 36,6 % a ve skupině s chemoterapií 50,5 %. V rameni s olaparibem byla většina NÚ stupně závažnosti 1 nebo 2. Nejčastějšími NÚ byly anemie, nauzea, vomitus, slabost, bolesti hlavy a kašel.

Účinnost talazoparibu byla hodnocena studií EMBRACA [9], do níž byly obdobně jako do studie s olaparibem zařazovány pacientky s metastatickým HER2 negativním karcinomem prsu se zárodečnou mutací *BRCA*. Randomizovány byly v poměru 2 : 1 do ramene s talazoparibem nebo do ramene s chemoterapií (opět dle výběru lékaře – kapecitabin, eribulin, gemcitabin nebo vinorelbin).

Primárním cílem bylo zhodnocení PFS. Do studie bylo zařazeno 431 pacientek, 287 do ramene s talazoparibem a 144 do ramene se standardní chemoterapií. Medián PFS byl signifikantně delší ve skupině pacientek léčených talazoparibem ve srovnání s pacientkami léčenými standardní chemoterapií (8,6 vs. 5,6 měsíce; HR: 0,54; 95% CI: 0,41–0,71; $p < 0,001$). Léčebná odpověď byla ve skupině s talazoparibem lepší než ve skupině s chemoterapií (62,6 vs. 27,2 %; $p < 0,001$). Hematologická toxicita (dominantně anemie) stupně závažnosti 3 byla pozorována ve skupině pacientek léčených talazoparibem častěji než u pacientek léčených chemoterapií (55 vs. 38 %).

PARB inhibitory lze aktuálně použít k léčbě pacientek s metastatickým TNBC, které jsou nosičkami zárodečné mutace v genech *BRCA 1* nebo *BRCA 2* a které již byly léčeny chemoterapií s antracykliny a taxany.

Imunoterapie

Anti-PD-1/PD-L1 protilátky jsou obecně schopny indukovat protinádorovou odpověď přibližně u 20 % pacientek s TNBC, hlavně v případě pozitivity PD-L1. Efektivita imunoterapie byla nejdříve ověřena v rámci klinických studií časných fází. Takto byl hodnocen jak pembrolizumab [10–12], tak i atezolizumab [13]. Vzhledem k dobré efektivitě imunoterapie u silně předléčených pacientek byla účinnost imunoterapie následně hodnocena i v rámci studií III. fáze v kombinaci s chemoterapií.

Do studie IMpassion 130 [14] bylo zařazeno celkem 902 pacientek s metastatickým TNBC, které doposud nebyly léčeny pro pokročilé onemocnění. Zařazovány byly v poměru 1 : 1 do ramene kombinujícího nab-paklitaxel (100 mg/m² ve dnech 1, 8 a 15 v 28denním cyklu) a atezolizumab (840 mg *i. v.* ve dnech 1 a 15 v 28denním cyklu) nebo do ramene s nab-paklitaxelem a placebem.

Pacientky byly stratifikovány na základě předchozí léčby (zda byly nebo nebyly léčeny neoadjuvantní/adjuvantní terapií), přítomnosti jaterního postižení na začátku léčby a PD-L1 exprese (< 1 % negativní, > 1 % pozitivní). Předchozí léčba chemoterapií nebo radioterapií byla možná, pokud byla ukončena více než 12 měsíců před randomizací. Vylučujícími kritérii k zařazení do studie byly neléčené mozkové postižení, autoimunitní onemocnění, imunomodulační terapie, předcházející léčba checkpoint inhibitory a chronická kortikoterapie.

Studie měla dva primární cíle: PFS (analýza populace intention-to-treat a podskupiny PD-L1+) a OS (populace intention-to-treat, v případě signifikantního rozdílu i zhodnocení v rámci podskupiny PD-L1+). Sekundárním cílem bylo zhodnocení četnosti a délky odpovědi na léčbu. PFS (analýza intention-to-treat) dosáhlo v kombinovaném rameni 7,2 měsíce, v rameni s placebem 5 měsíců (HR pro progresi onemocnění nebo úmrtí: 0,80; *p* = 0,002). Ve skupině PD-L1 pozitivních pacientek (369 pacientek) bylo PFS 7,5 měsíce v rameni s atezolizumabem a 5 měsíců v rameni s placebem (HR: 0,62; *p* < 0,001). OS (analýza intention-to-treat) činilo 21,3 měsíce ve skupině s atezolizumabem a 17,6 měsíce ve skupině s placebem (HR: 0,84; *p* = 0,08). V podskupině PD-L1 pozitivních pacientek bylo celkové přežití (OS) 25 měsíců u pacientek léčených atezolizumabem a 15,5 měsíce ve skupině s placebem (HR: 0,62). Četnost objektivních odpovědí (analýza intention-to-treat) byla 56 % v kombinovaném rameni a 45,9 % v rameni s placebem. 7,1 % pacientů v kombinovaném rameni dosáhlo kompletní remise onemocnění, ve srovnání s 1,6 % v rameni s placebem. V podskupině pacientek PD-L1+ činila četnost odpovědí 58,9 % v kombinovaném rameni a 42,6 % v rameni s placebem. 10,3 % pacientek dosáhlo kompletní remise onemocnění, v rameni s placebem bylo dosaženo kompletní remise v 1,1 % případů.

Co se bezpečnostního profilu týče, NÚ 3. a 4. stupně byly pozorovány ve 48,7 % případu v kombinovaném rameni a ve 42,2 % v rameni s placebem. Nejčastější byly neutropenie, periferní

neuropatie, únava, slabost a anemie. Imunitně podmíněné NÚ stupně 5 byly pozorovány u jedné pacientky (autoimunitní hepatitida) v kombinovaném rameni, v jednom případě došlo k jaternímu selhání u pacientky léčené nab-paklitaxelem. Imunitně podmíněná hypotyreóza byla častější v rameni s atezolizumabem (17,3 %) než v rameni s placebem (4,3 %). Všechny byly stupně 1 nebo 2 a nevedly k ukončení terapie. Pneumonitida byla pozorována u 3,1 % pacientek s atezolizumabem, v rameni s placebem byla pozorována u 0,2 % pacientek. Jedna pacientka měla pneumonitidu stupně 3/4 (rameno s atezolizumabem). Pozorována byla tři úmrtí v rameni s atezolizumabem (hepatitida, slizniční toxicita, septický šok) a jedno úmrtí v rameni s placebem (jaterní selhání). 29 pacientek (6,9 %) mělo NÚ, které vedly k ukončení terapie atezolizumabem, 6 pacientek (1,4 %) mělo NÚ vedoucí k ukončení terapie placebem.

Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií byla hodnocena klinickou studií III. fáze KEYNOTE-355 [15]. Pacientky s lokálně pokročilým, inoperabilním nebo metastatickým TNBC byly zařazovány v poměru 2 : 1 do ramene s léčbou pembrolizumabem (200 mg každé 3 týdny) a chemoterapií (nab-paklitaxel, paklitaxel, gemcitabin + karboplatina) nebo do ramene s placebem a chemoterapií. Stratifikace byla provedena na základě typu chemoterapie, PD-L1 exprese hodnocené pomocí kombinovaného pozitivního skóre (CPS) a předcházející léčby v případě adjuvantní nebo neoadjuvantní léčby. Primárním cílem studie bylo zhodnocení PFS a OS v jednotlivých skupinách pacientek dle exprese PD-L1. Celkem bylo do studie zařazeno 847 pacientek, 566 do kombinovaného ramene a 281 do ramene s chemoterapií.

Ve skupině pacientek s CPS ≥ 10 byl medián PFS 9,7 měsíce v rameni s pembrolizumabem a 5,6 měsíce v kontrolním rameni (HR: 0,66; *p* = 0,0012). NÚ stupně 3–5 byly pozorovány u 68 % pacientek v rameni s pembrolizumabem a u 67 % pacientek v rameni s chemoterapií. Recentně jsou dostupné i výsledky hodnotící vliv pembrolizumabu na OS [16]. Ve skupině pacientek s CPS ≥ 10 bylo v rameni s pembrolizumabem dosaženo OS 23 měsíců vs. 16 měsíců v kontrolním rameni (HR: 0,73; *p* = 0,0185).

Sacituzumab govitecan


Sacituzumab govitecan je konjugátem monoklonální protilátky IgG_{1κ} proti povrchovému trofoblastickému antigenu 2 (Trop-2) a cytostatika SN-38, které je aktivním metabolitem irinotekanu a inhibitoru topoizomerázy I. Trop-2 je transmembránový protein, jehož zvýšená exprese je pozorována u více nádorových onemocnění včetně karcinomu prsu. Po vazbě monoklonální protilátky na Trop-2 je díky permeabilitě SN-38 přes buněčnou membránu toto cytostatikum transportováno intracelulárně.

Účinnost sacituzumab govitecanu byla u různých nádorových onemocnění ověřena v rámci studií časných fází [17–19]. Četnost objektivních odpovědí se pohybovala kolem 33 %, medián PFS byl 5,5 měsíce a OS 13 měsíců. Účinnost sacituzumabu byla následně prokázána klinickou studií ASCENT [20]. Do této studie III. fáze byly zařazovány pacientky s metastatickým TNBC, které byly randomizovány v poměru 1 : 1 do ramene s léčbou sacituzumabem (10 mg/kg *i. v.* ve dnech 1 a 8 v 21denním cyklu) nebo do

TECENTRIQ® + NAB-PAKLITAXEL

PRODLUŽTE ŽIVOT PACIENTŮM S POKROČILÝM TNBC* S PD-L1** EXPRESÍ¹


TECENTRIQ®
atezolizumab


**PRODLUŽUJE
CELKOVÉ
PŘEŽITÍ
NA 3 ROKY¹**

INDIKACE: Přípravek TECENTRIQ® v kombinaci s nab-paklitaxelem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory vykazují expresi PD-L1 $\geq 1\%$ a dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění.¹

* TNBC = triple negativní karcinom prsu. ** PD-L1 = ligand receptoru programované buněčné smrti.

Zkrácená informace o přípravku TECENTRIQ 840 mg a 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok. Účinná látka: atezolizumab. **Indikace:** Urotelální karcinom: Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím urotelálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$. * Časná stadium nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC): Přípravek Tecentriq v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s NSCLC s vysokým rizikem recurence onemocnění, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buněk (TC) po úplné resekci a chemoterapii na bázi platinu a kteří nemají NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. Metastazující NSCLC: 1) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu. 2) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby. 3) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK. 4) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ TC nebo $\geq 10\%$ na tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. Malobuněčný karcinom plic: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněčného karcinomu plic. Triple negativní karcinom prsu: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$ a kteří nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění. Hepatocelulární karcinom: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří dosud neuzivali systémovou léčbu. **Dávkování:** doporučená dávka přípravku Tecentriq je buď 840 mg podávána intravenózně každé dva týdny, nebo 1 200 mg podávána intravenózně každé tři týdny nebo 1 680 mg podávána intravenózně každé čtyři týdny (bližší viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). Při podávání přípravku Tecentriq v kombinované terapii viz také úplné informace pro předepisování kombinované terapie. **Způsob podání:** Přípravek Tecentriq je pro intravenózní podání. Infuze nesmí být podávána jako intravenózní injekce nebo bolus. Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Doporučuje se, aby pacienti s neresekovatelným, pokročilým nebo metastazujícím karcinomem byli léčeni přípravkem Tecentriq, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu, k progresi onemocnění nebo k nevládnutelné toxicitě (bližší viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). * U pacientů v časném stadiu NSCLC je doporučena léčba po dobu 1 roku do recurence onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Snižování dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravu dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti léčení přípravkem Tecentriq v monoterapii v první linii UK, * v časném stadiu NSCLC a v první linii metastazujícího NSCLC, a pacienti léčení přípravkem Tecentriq v kombinované terapii s dříve neléčeným TNBC mají být k léčbě vybráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických příprků má být obchodní název a číslo šarže podávaneho přípravku zřetelně zaznamenány v pacientově dokumentaci. **Byly pozorovány imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém.** Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/ nebo podpůrné péče. Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně podmíněných nežádoucích reakcí a doporučení pro léčbu naleznete v SPC. Všichni lékaři, kteří předepisují přípravek Tecentriq, musejí dobře znát Pokyny a informace pro lékaře týkající se léčby. Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby ji nosil stále u sebe. **Qvatení specifická dle onemocnění: Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u hepatocelulárního karcinomu:** Pacienti léčení bevacizumabem mají zvýšené riziko krvácení a u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem byly hlášeny případy těžkého gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s HCC je před zahájením léčby kombinací atezolizumabu s bevacizumabem třeba provést screening jicových variků a jejich následnou léčbu dle klinické praxe. Při léčbě atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem se může rozvinout diabetes mellitus. Je třeba, aby lékaři před léčbou atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem a pravidelně během této léčby monitorovali glykémii podle klinické indikace. **Použití atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem u metastazujícího triple negativního karcinomu prsu:** Neutropenie a periferní neuropatie vyskytující se v průběhu léčby atezolizumabem a nab-paklitaxelem mohou být reverzibilní při přerušení podávání nab-paklitaxelu. **Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u metastazujícího neskvamózního NSCLC:** Pacienti, u kterých zobrazovací metody prokázaly zřetelnou infiltraci nádorových buněk do velkých hrudních cév nebo zřetelnou kavitaci plicních ložisek, byli vyloučeni z pilotní klinické studie IMpower150 po zjištění několika případů fatálního krvácení do plic, které je známým rizikovým faktorem léčby bevacizumabem. **Klinicky významné interakce:** S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické lékové interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky ($> 10\%$) monoterapie byly únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, vyrážka, horečka, kašel, průjem, dušnost, artralgie, astenie, bolest zad, zvracení, infekce močových cest a bolest hlavy. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byly u pacientů s různým typem nádoru anémie, neutropenie, nauzea, únava, alopecie, vyrážka, průjem, trombocytopenie, zácpa, snížená chuť k jídlu a periferní neuropatie. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u $< 10\%$ pacientů, zahrnovaly hypotyreózu. U $< 5\%$ pacientů se vyskytly: pneumonitida, kolitida, hepatitida, diabetes mellitus (u pacientů s HCC, kteří dostávali atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem) a hypertyreóza. U $< 1\%$ pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, zánět hypofýzy, diabetes mellitus (při podání atezolizumabu v monoterapii), meningocelulitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida, myozitida a těžké kožní nežádoucí účinky. Vzhledem k mechanismu účinku atezolizumabu se mohou objevit další potenciální imunitně podmíněné nežádoucí účinky, včetně neinfekční cystitidy. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/ kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu. **Balení přípravku:** 1 injekční lahvička s uzávěrem z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem s šedým nebo tyrkýsovým plastovým odhřívacím víčkem obsahující 14 ml nebo 20 ml koncentrátu pro infuzní roztok. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registrace:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/17/1220/001 a EU/1/17/1220/002. **Datum registrace:** 21. 09. 2017. **Datum poslední úpravy textu Zkrácené informace o přípravku:** 01. 07. 2022. **Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na** <https://www.sukl.cz>. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek TECENTRIQ 1200MG INF CNC SOL 1X20ML (kód SÚKL: 0222461) je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu po předchozí chemoterapii, dále v monoterapii v první linii léčby metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých pacientů, jejichž nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS větším nebo rovným 50%; nebo s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buňkách nebo $\geq 10\%$ tumor infiltrujících imunitních buňkách, a kteří zároveň nejsou vhodní k léčbě pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií tvořenou pemetrexedem a platinovým derivátem a v kombinaci s bevacizumabem u léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem s jaterní funkcí hodnocenou skóre A dle Child-Pughovy klasifikace, kteří dosud neuzivali systémovou léčbu a u kterých lokoregionální léčba nepředstavuje léčebnou možnost. Další podmínky úhrady viz www.sukl.cz. O úhradě v dalších indikacích zatím nebylo rozhodnuto. Léčivý přípravek TECENTRIQ 840MG INF CNC SOL 1X14ML (kód SÚKL: 0238583) není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Tecentriq, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. * *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.*

REFERENCE: 1. SPC Tecentriq v aktuálním znění na www.sukl.cz.

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon: 220 382 111, www.roche.cz



1402-01001696

kontrolního ramene s chemoterapií, přičemž preparát byl volen ošetřujícím lékařem (eribulin, vinorelbin, kapecitabin, gemcitabin).

Pacientky byly stratifikovány dle počtu předcházejících linií léčby, přítomnosti mozkového metastatického postižení a geografického regionu. Primárním cílem bylo zhodnocení PFS. Sekundárním cílem bylo zhodnocení OS, četnosti léčebných odpovědí a bezpečnostního profilu. Do studie bylo zařazeno celkem 468 patientek, 235 v rameni se sacituzumabem a 233 v rameni s chemoterapií. Všechny byly již pro metastatické onemocnění léčeny taxany. Medián PFS byl 5,1 měsíce v rameni se sacituzumabem a 1,7 měsíce v rameni s chemoterapií (HR: 0,41; $p < 0,001$). Medián OS byl 12,1 měsíce v rameni se sacituzumabem a 6,7 měsíce v rameni s chemoterapií (HR: 0,48; $p < 0,001$). Objektivní léčebná odpověď byla pozorována u 35 % patientek v rameni se sacituzumabem a u 5 % patientek v kontrolním rameni. Nejčastějšími závažnými NÚ (stupně 3 a vyššího) spojenými s léčbou sacituzumabem byly neutropenie (51 %), leukopenie (10 %), diarea (10 %), anemie (8 %) a febrilní neutropenie (6 %).

Závěr

Základem léčby metastatického TNBC zůstává u většiny patientek standardní cytostatická léčba, imunoterapie je efektivní hlavně u patientek s expresí PD-L1 v kombinaci s chemoterapií. Imunoterapii lze zvážit i u patientek s vysokou mutační náloží. Patientky s mutací *BRCA 1/2* jsou většinou senzitivní k systémové terapii, zvažováno je u této skupiny patientek i podání platinových derivátů, u kterých se předpokládá větší efektivita než u patientek bez přítomnosti mutace *BRCA 1* nebo *BRCA 2*. Přítomnost mutace *BRCA* je u patientek s TNBC prediktivním faktorem léčebné odpovědi na PARP inhibitory. Posledním preparátem, který se recentně dostal do léčebných doporučení, je sacituzumab govitecan. U již předléčených patientek pro metastatický TNBC bylo díky tomuto preparátu prokázáno signifikantní prodloužení jak PFS, tak i OS. Díky těmto preparátům, které se dostávají do standardního léčebného algoritmu metastatického TNBC, tak postupně dochází ke zlepšování špatné prognózy tohoto podtypu karcinomu prsu.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: MUDr. Miloš Holánek, Ph.D. | Klinika komplexní onkologické péče MOÚ | Žlutý kopec 7, 656 53 Brno | e-mail: holanek@mou.cz

Výhledy do budoucna

Další možnosti léčby a zlepšení péče o pacienty s karcinmem prsu

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc. Onkologická klinika 1. lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Souhrn: Karcinom prsu je časté civilizační onemocnění, které může nemocnou připravit o život a v jiném případě znamenat jen drobnou nepříjemnou epizodu v jejím životě, na kterou časem zapomene. Obrovské úsilí kliniků i výzkumníků má za cíl zvýšit počet těch šťastných žen, které nemoc úspěšně překonají. Zažíváme úžasnou éru pokroků v diagnostice a léčbě karcinomu prsu s objevem nových biomarkerů a novým využitím tradičních biomarkerů. Tyto biomarkery ovlivňují rozhodování o výběru léčby se zařazením personalizovaných terapeutických možností. Nové diagnostické možnosti na principu precizní medicíny v kombinacích klinicko-patologických a molekulárních dat umožňují větší selektivitu zvolené terapie. Život nemocných se prodlužuje a stoupá jeho kvalita díky účinnosti a dobré toleranci nových léčebných možností.

Klíčová slova: karcinom prsu, biomarkery, receptory, ER, PR, HER2, klinické studie, precizní medicína

Ačkoli se výsledky léčby u patientek s rakovinou prsu v posledních letech stále zlepšují, epidemiologické údaje ukazují, že se karcinom prsu objeví během života pravděpodobně u 1 z 8 žen. V roce 2020 ČR zaznamenala 7 606 nových případů karcinomu prsu a 1 710 úmrtí na toto onemocnění.

V současné době se moderní léčebné přístupy zaměřují na manipulaci a zacílení molekulární identity každého nádoru s cílem zvýšit účinnost terapie. S použitím citlivějších screeningových protokolů a sofistikovaného molekulárního testování se přežití nemocných s karcinmem prsu prodlužuje. U časného karcinomu prsu se naděje na uzdravení může blížit 99 %; u lokálně pokročilých nádorů je procento přeživších přibližně 86 %.

Když jsou již založeny vzdálené metastázy do plic, jater, kostí nebo mozku, pravděpodobnost pětiletého přežití klesá na 28 %. Z tohoto důvodu je pro další zlepšení výsledků terapie karcinomu prsu zásadní včasná detekce, rychlá léčba, individualizovaná terapie a účinnější léčebné možnosti zachovávající dobrou kvalitu života [1].

Vnitřní podtypy (IS) karcinomu prsu jsou biologicky odlišné entity, charakterizované specifickými vzory genové exprese. Nejrozšířenější jsou: luminální A, luminální B, HER2 pozitivní a basal-like. Tyto subtypy ovlivňují prognózu a mají potenciální léčebné důsledky jak u časného, tak u pokročilého karcinomu prsu. Molekulární klasifikace IS je však často mylně interpretována a náhrady IS

na bázi imunohistochemie (IHC) nebo definice jiných molekulárních podtypů se chybně zaměňují. To způsobuje řadu nedorozumění vědců studujících tyto biomarkery a lékařů, kteří je zvažují pro klinické rozhodování.

Vyhlídky nemocných s různými molekulárněbiologickými podtypy se zásadně proměňují množstvím nových léčebných možností, které často posouvají naději na uzdravení i pacientkám s dříve nepříznivým profilem nádoru [2].

Rozšíření výběru léků cílených na HER2 antigen, dostupnost inhibitorů cyklin dependentní kinázy (CDK) 4/6 a fascinující efektivita sacituzumab govitecanu, je důkazem úspěšného rozvoje personalizované medicíny. Pacientky profitují z terapie, která prokázala svoji účinnost v klinických studiích u jiných pacientek se stejnou diagnózou, které vstupem do těchto studií vlastně umožnily zavedení nového léku do léčebné praxe. Tak v rychlém sledu dochází ke změnám léčebných doporučení a terapeutických standardů.

HER2 pozitivní karcinom prsu

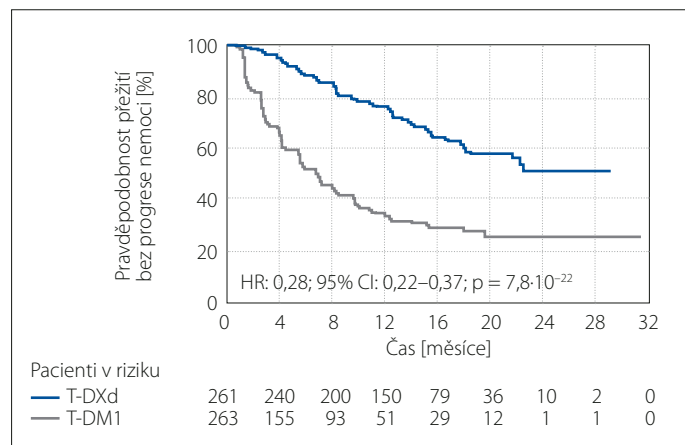
V rámci léčebných možností zaznamenal asi nejprevertatnější změny HER2 pozitivní karcinom prsu, kde je v současné době na výběr řada nových preparátů. V první linii je standardem kombinace taxanu, trastuzumabu a pertuzumabu, která statisticky významně prodlužuje celkové přežití (OS) nemocných (studie CLEOPATRA).

Ve druhé linii byl dosud používán ado-trastuzumab emtansin (T-DM1), konjugát protilátky a léku s příznivým dopadem na prodloužení doby do progresu i celkové přežití (studie EMILIA). V současné době je indikován v rámci ESMO doporučení pro statisticky významnou efektivitu v rámci studie DESTINY-Breast03 ve druhé linii trastuzumab deruxtecan, který byl již na základě výsledků studie fáze II zařazen do léčebné praxe.

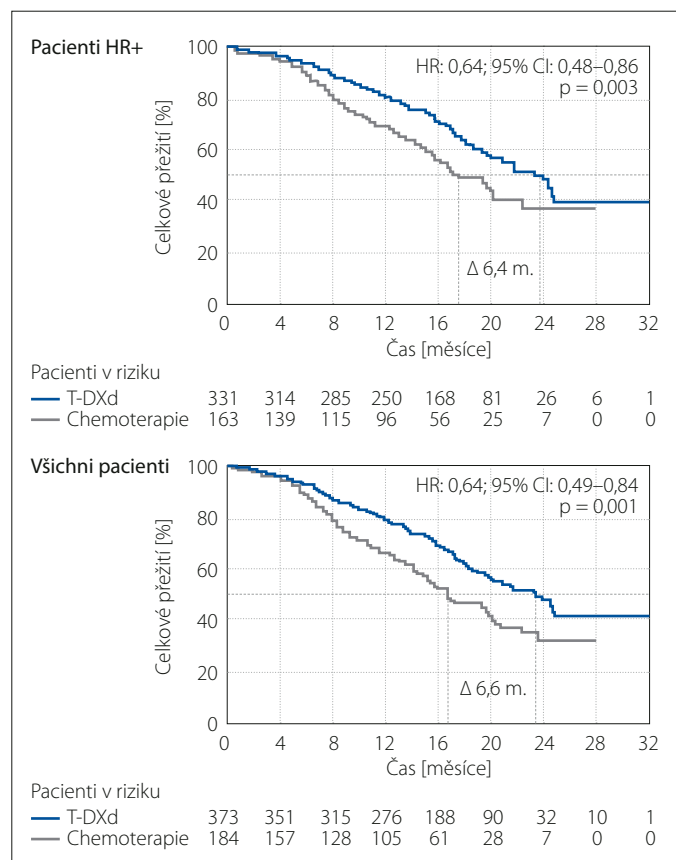
Prezentovaná data ukazují vyšší procento odpovědí také u pacientů s postižením CNS, zlepšení PFS i OS (obr. 1).

DESTINY-Breast04 je první randomizovaná klinická studie, která ukazuje, že cílení na HER2 poskytuje klinicky významný benefit i pro pacientky s metastatickým karcinomem prsu s nízkým skóre HER2 positivity (HER2 1+ a 2+). Trastuzumab deruxtecan zlepšil medián přežití bez progresu o 4,8 měsíce a medián OS

Obrázek 1 Studie DESTINY-Breast03 – doba do progresu při léčbě trastuzumab deruxtecanem (T-DXd) a ado-trastuzumab emtansinem (T-DM1). Upraveno podle [16].



Obrázek 2 Studie DESTINY-Breast04 – celkové přežití při léčbě trastuzumab deruxtecanem (T-DXd). Upraveno podle [17].



o 6,6 měsíce ve srovnání se standardní monochemoterapií u této silně předléčené populace pacientek (obr. 2). Data představují nový standard péče o pacientky s metastatickým karcinomem prsu s nízkým HER2.

Pro nemocné s metastatickým postižením centrálního nervového systému HER2 pozitivním karcinomem prsu je velmi vhodnou volbou tucatinib a pro nemocné s kardiální kontraindikací trastuzumabu je možnou volbou neratinib s kapecitabinem. V další linii je možné využít i konjugát protilátky a léku T-DM1. Kromě obsahu anti-HER2 léčby se mění i její forma, k dispozici je v subkutánní podobě nejen trastuzumab, ale i kombinace trastuzumabu a pertuzumabu, což šetří čas i žíly nemocných.

Za posledních dvacet let se zcela změnil výhled HER2 pozitivních pacientek na prodloužení života v rámci paliativní léčby a jeho záchranu díky účinné léčbě časného a lokálně pokročilého HER2 pozitivního karcinomu prsu, kde se častěji přikláníme k neoadjuvanci u nádorů nad 1 cm, využíváme jak chemoterapii na bázi antracyklinů, tak i režimy neantracyklinové s karboplatinou a taxany, které se kombinují s trastuzumabem a pertuzumabem.

V rámci postneoadjuvatní terapie je pro nemocné s invazivním reziduem nádoru vhodná terapie s T-DM1 po zbytek obligátního roku adjuvantní léčby, nemocné se současnou HR pozitivitou mohou v případě rizikového karcinomu prsu profitovat z léčby neratinibem. HER2 pozitivní karcinom prsu je příkladem diagnózy, kde negativní prognostický faktor díky využití k predikci léčby pozitivně změnil osud těchto nemocných [3].

Novější látka, pyrotinib, byla vyvinuta jako ireverzibilní pan-HER inhibitor a její efektivita byla prověřena ve studii PHOEBE u nemocných předléčených chemoterapií s antracykliny a taxany a trastuzumabem. Komparátorem byl kapecitabin. V průběžné analýze bylo zjištěno, že PFS se významně zlepšilo u kombinace pyrotinibu ve srovnání s kombinací lapatinibu.

Margetuximab je HER2 řízená protilátka s geneticky upravenou sekvencí pro optimalizaci buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách, která ve studii SOPHIA prokázala mírné zlepšení PFS. Nový konjugát protilátky a cytostatika (ADC) trastuzumab duokarmazin (SYD985) prokázal v prvních studiích účinnost u těžce předléčených nemocných rezistentních na terapii T-DM1 i u pacientek s nízkou expresí HER2.

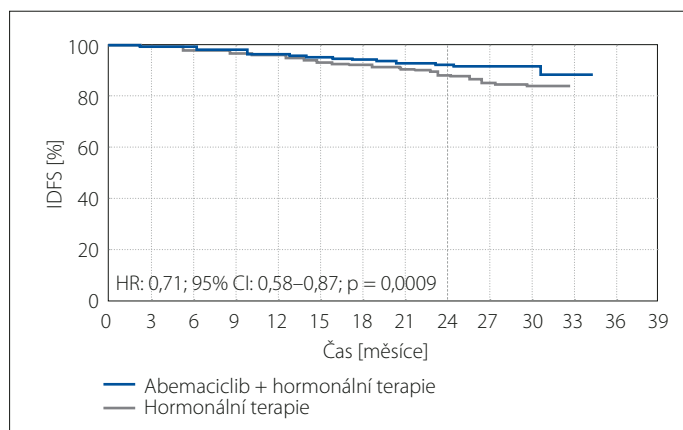
V současnosti probíhají studie posuzující použití trastuzumabu a T-DM1 v kombinaci s pembrolizumabem a atezolizumabem a také kombinace inhibitorů CDK4/6 spolu s blokádou HER2 u HER2+/HR+ metastatického karcinomu prsu. V preklinických studiích působí inhibitory CDK4/6 synergicky s trastuzumabem a mohou dokonce resenzibilizovat rezistentní nádory k anti-HER2 terapii. Jiné projekty prověřují alfa-specifické inhibitory PI3K, jako je alpelisib, protože preklinické studie naznačují význam role dráhy PI3K v mechanismech rezistence proti HER2. A konečně existuje také intenzivní výzkumný zájem o identifikaci prediktivních biomarkerů s cílem personalizace přístupu k léčbě [4].

Hormonálně dependentní karcinom prsu

Inhibitory CDK4/6 změnilo životy pacientů s metastatickým HR pozitivním karcinomem prsu nejen díky významnému prodloužení doby do progresu a některé z nich i celkového přežití a kvality života. Také léčba alpelisibem v kombinaci s fulvestrantem prodloužila přežití bez progresu u pacientek s *PIK3CA* mutovaným, HR pozitivním, HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu, které dříve dostávaly hormonální léčbu. Abemaciclib prokázal ve studii MonarchE schopnost posílit adjuvantní hormonální terapii a signifikantní zlepšení IDFS u pacientů s HR+/HER2– časným karcinomem prsu s postižením regionálních uzlin a s vysokým rizikem časně recidivy (obr. 3) [5].

Mezi čtnými léky, které jsou nyní v klinickém vývoji, jsou nejbližší klinickému využití selektivní degradátory estrogenových receptorů (SERD). Ačkoli fulvestrant zůstává jediným SERD v naší

Obrázek 3 Studie MonarchE – doba bez návratu invazivní nemoci (IDFS). Upraveno podle [18].



klinické praxi, proběhla studie fáze III EMERALD s perorálním elacestrantem. V preklinických modelech byla protinádorová aktivita elacestrantu vyšší než u fulvestrantu a ve studiích fáze I/II byl elacestrant účinný i u pacientů dříve léčených fulvestrantem. SERD se nejen navazují na estrogenový receptor, ale také jej degradují; v podstatě odstraňují cíl. U pacientů s progresí onemocnění při hormonální terapii je důležitý stav mutace *ESR1*, protože může ovlivnit výběr léčby. Přítomnost mutace *ESR1* naznačuje, že ačkoli je nádor nezávislý na estrogenu, je pravděpodobně stále závislý na dráze estrogenového receptoru.

Pro tyto pacienty jsou tedy vhodné léky, které působí přímo na estrogenový receptor – SERD. V současné době probíhají studie hodnotící SERD v kombinaci s cílenými terapiemi včetně inhibitorů CDK4/6, PI3K a AKT. Studie EMERALD splnila svůj primární cíl, přičemž elacestrant snížil riziko úmrtí a progresu onemocnění o 30 % u všech pacientů a o 43 % u pacientů s mutacemi *ESR1*. Další perorální SERD se prověřují již ve studiích fáze II nebo III jako léčba druhé a třetí linie metastatického karcinomu prsu: giredestrant, amcenestrant, imlunestrant, camizestrant [6].

Genomové testování změnilo situaci nemocných s časným HR+/HER2– karcinomem prsu. Výsledky testování mohou ušetřit část pacientek toxicity adjuvantní chemoterapie, aniž ohrozí bezpečnost nemocných.

U pacientek se středním rizikem, zejména u těch premenopauzálních ve věku do 50 let, je ale namísto ostražitost. Část přínosu chemoterapie pro tyto nemocné souvisí s nástupem menopauzy. Genomové testy ale také ukazují, že chemoterapie může být pro řadu pacientů stále velmi užitečná. Není vyloučeno, že nám v budoucnu genomové testy pomohou s výběrem rizikových nemocných vhodných pro CDK4/6 inhibitory v časně fázi nemoci nebo neoadjuvantní terapii. V metastatické fázi nemoci začínáme také dříve používat sekvenování nové generace, abychom pochopili, jaké jsou somatické mutace, které tyto nádory nesou, abychom včas zjistili přítomnost mutace *PIK3CA* nebo mutace *ESR1* a těmto nálezům přizpůsobili léčbu s nadějí na vyšší účinnost [7].

Signalizace estrogenového a progesteronového receptoru (ER, PR) řídí vývoj prsu a ovlivňuje kancerogenezi. ER je zavedeným hnacím motorem onemocnění ER+, ale o roli PR, samotného cílového genu ER, se diskutuje. Bylo zjištěno, že nezávisle premenopauzální hladiny estradiolu a progesteronu zvyšují růst nádoru a kombinovaná léčba zvyšuje metastatické šíření. V budoucnu tedy může hormonální terapie vyžadovat personalizaci a zrušení exprese PR může být terapeutickou možností [8].

Rozvoj rezistence vůči terapii je stále velkou výzvou, a proto potřebujeme nové terapeutické přístupy. Protein vázající RNA, PSPC1, hraje klíčovou roli v růstu ER pozitivního karcinomu prsu prostřednictvím posttranskripční genové regulace. Umlčení PSC1 zprostředkované siRNA potlačuje proliferaci ER pozitivních buněk rakoviny prsu. Silná imunoreaktivita (IR) PSC1 koreluje se špatnou prognózou ER pozitivních pacientek. PSC1 interagující s PSF je zapojen do posttranskripční regulace cílových genů PSF, *ESR1* a *SCFD2*. Silná *SCFD2* IR koreluje se špatnou prognózou pro ER pozitivní pacientky s karcinomem prsu a kombinace PSC1, PSF a *SCFD2* IR jsou silnými prognostickými faktory. Zdá se, že osa

PSPC1 a SCFD2 by mohla být slibným cílem v klinické léčbě onemocnění. V poslední době byla identifikována indukce ER α izoformy, ER α -LBD, jako potenciální mediátor progresu rakoviny prsu a rezistence na terapii [9].

Ve studii RADICAL byl prověřován lék AZD4547 (silný a selektivní inhibitor receptoru fibroblastového růstového faktoru (FGFR)-1, 2 a 3 receptoru tyrosinkináz) v kombinaci s anastrozolem nebo letrozolem u pacientek s metastatickým karcinomem prsu s pozitivním estrogenovým receptorem s rezistencí na inhibitory aromatázy. Celkové procento objektivních odpovědí bylo 10 %, což splnilo předem stanovený cíl [10].

Triple negativní karcinomu prsu

Triple negativní karcinomu prsu (TNBC) je vysoce komplexní, heterogenní onemocnění a historicky má omezené možnosti léčby. Je spojen s vysokou pravděpodobností recidivy a rychlé progresu onemocnění i přes adekvátní systémovou léčbu.

Lehmann et al. identifikovali 6 různých podtypů TNBC profilů DNA a RNA: bazální 1 (BL1), bazální 2 (BL2), imunomodulační (IM), mezenchymální (M), mezenchymální stem-like (MSL) a luminální androgenní receptor (LAR), každý se zvláštními charakteristikami. Nádory BL1 a IM mají vyšší citlivost k činidlům poškozujícím DNA, jako je platina, a jsou spojeny s nízkým věkem v době diagnózy. Jsou také podtypem s nejvyšší mírou patologické kompletní odpovědi (pCR) (65,6 %) následovaným BL2 (36,4 %) v kohortě pacientů léčených neoadjuvantní terapií na bázi platiny (n = 97). Podtyp LAR má nejnižší pravděpodobnost dosažení pCR (21,4 %).

Vzhledem k pokrokům v molekulární charakterizaci TNBC se objevují nové léčebné možnosti i včetně inhibitorů poly-(ADP-ribózo) polymerázy (PARP), inhibitorů tyrosinkinázy (TKI), imunoterapie pomocí inhibitorů kontrolních bodů imunitní reakce, antiandrogenů, konjugátů protilátky a léku (ADC) a další cílené terapie se zkoumají v řadě klinických studií ve vzájemných kombinacích [11].

Významným přínosem v léčbě metastatického TNBC je sacituzumab govitecan. Je to první cílená terapie indikovaná u této nešťastné diagnózy. Přitom sacituzumab govitecan může využít většina pacientů s TNBC, protože nepotřebuje specifický biomarker. Lék se stal nejen možností léčby třetí linie, ale také vhodnou volbou u nemocných s postižením centrálního nervového systému.

Konečná data ze studie ASCENT u pacientů s relabujícím nebo refrakterním metastatickým TNBC, kteří dříve dostávali dvě nebo více systémových terapií, alespoň jednu z nich pro metastatické onemocnění, prokazují zlepšení mediánu přežití bez progresu oproti chemoterapii zvolené lékařem (4,8 vs. 1,7 měsíce; HR: 0,41; p < 0,0001) a prodloužení mediánu OS téměř o pět měsíců (11,8 vs. 6,9 měsíce; HR: 0,51; p < 0,0001). Míra dvouletého OS byla 20,5 % (95% CI: 15,4–26,1) v rameni se sacituzumabem ve srovnání s 5,5 % (95% CI: 2,8–9,4) s chemoterapií zvolenou lékařem (obr. 4). Sacituzumab prokázal i klinicky významné zlepšení kvality života (HRQoL) ve srovnání s chemoterapií. Při pohledu do budoucnosti by kombinace s *PIK3CA* nebo *AKT* cílenou léčbou mohly být součástí slibných léčebných strategií [12].

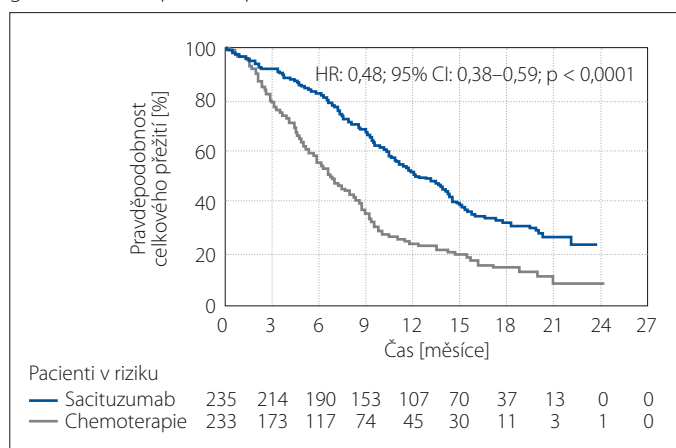
V roce 1990 byla Dr. Mary-Claire King, odborná asistentka na UC Berkeley, prvním vědcem, který prokázal, že gen na chromozomu

17q21, o rok později pojmenovaný *BRCA 1*, je zodpovědný za hereditární karcinomu prsu s časným nástupem. V roce 1994 Dr. Michael Stratton a Richard Wooster ve Velké Británii identifikovali gen *BRCA 2*. O tři desetiletí později se mutace v genech *BRCA 1* a *BRCA 2* stávají cílem pro léčbu PARP inhibitory. Tyto léky způsobují katastrofální poškození DNA nádorových buněk, které postrádají funkční *BRCA 1* nebo *BRCA 2*, což jsou geny pro opravu DNA.

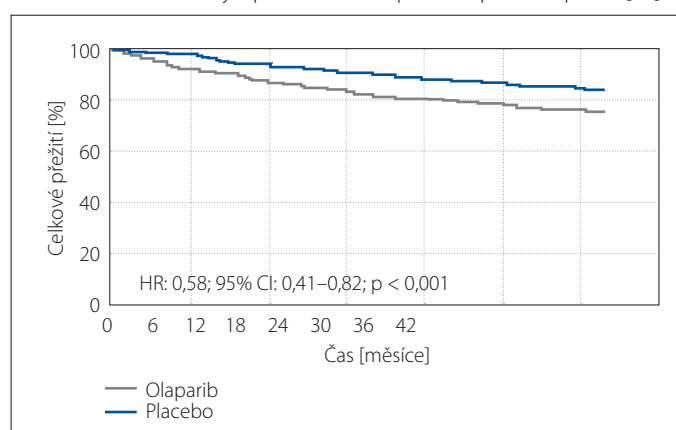
U pacientek s hereditární mutací *BRCA 1/2* a také *PALB2* prokázal talazoparib a olaparib prodloužení doby do progresu u metastatického HER2 negativního karcinomu prsu. Adjuvantně podávaný olaparib zlepšuje celkové přežití nosiček mutací *BRCA 1/2* s rizikovým karcinomem prsu s poměrem rizik 0,68 a hodnotou p = 0,009 při mediánu sledování 3,5 roku. Ve studii OLYMPIA pacienti dostávali 1 rok olaparib, inhibitor PARP nebo placebo po lokální léčbě a adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapii. Po střední době sledování 3,5 roku byla míra OS po 3 letech 92,0 % u olaparibu oproti 89,1 % u placebo (obr. 5). Olaparib v adjuvanci redukuje relativní riziko smrti o 32 %. Probíhají klinické studie, které kombinují inhibitor PARP s checkpoint inhibitorem [13].

Imunoterapie je důležitá alternativa léčby TNBC, která má pozitivní vliv na přežití bez progresu i na celkové přežití ve vybraných populacích. Ačkoli byl karcinomu prsu tradičně považován za neimunogenní nádor, četné studie ukázaly, že TNBC může stimulovat imunitní systém. Ve srovnání s luminálním karcinomem prsu má

Obrázek 4 Studie ASCENT – celkové přežití při léčbě sacituzumab govitecanem. Upraveno podle [19].



Obrázek 5 Studie OlympiA – celkové přežití. Upraveno podle [20].



TNBC vyšší nádorovou mutační zátěž (TMB), zvýšené hladiny exprese PD-L1 a zvýšené hladiny tumor infiltrujících lymfocytů (TIL) v mikroprostředí nádoru, což je spojeno s vyšším procentem pCR ve srovnání s neoadjuvantní chemoterapií.

Podle analýzy IMpassion130 se ukázalo, že PD-L1 je prediktivním biomarkerem odpovědi u vybraných pacientů [podskupina s PD-L1 (+)]. Testují se další potenciální biomarkery (hladiny LDH, přítomnost viscerálního onemocnění, TMB, MSI-H) s cílem identifikovat a vybrat pacienty, kteří mohou mít prospěch z imunoterapie samotné nebo v kombinaci v různých scénářích.

Imunoterapie u mTNBC je vysoce efektivní léčba. Za prvé, přínos přežití bez progresu (PFS) a celkového přežití (OS) byl prokázán u vybraných populací (podskupiny pozitivní na PD-L1) s imunoterapií a chemoterapií (nab-paklitaxel) v metastatickém stadiu (mTNBC) i u lokálně pokročilého nebo neresekovatelného onemocnění. Kromě toho schválení anti-PD-1 vedlo také ke schválení doprovodného diagnostického testu (Ventana SP142) pro výběr pacientů, kteří jsou kandidáty na léčbu atezolizumabem. Přínos atezolizumabu (PFS a OS) však nebylo možné prokázat v kombinaci s paklitaxelem (studie IMpassion131). Důvody rozdílných výsledků mezi studiemi IMpassion130 a IMpassion131 jsou v současné době předmětem zkoumání.

Za druhé, výsledky studie KEYNOTE-355 jsou v souladu se studií IMpassion130 a pembrolizumab je považován za možnost první volby léčby u mTNBC. Navíc je schválen další doprovodný diagnostický test (PD-L1 IHC 22C3 PharmDx) jako pomůcka k identifikaci pacientů s TNBC, kteří jsou kandidáty na léčbu pembrolizumabem. V neoadjuvantní léčbě TNBC dosáhl pembrolizumab v rámci hodnocených primárních cílů (KEYNOTE-522) vyšší procento pCR v kombinaci s chemoterapií a statisticky významný přínos přežití bez příhody (EFS) ve srovnání se samotnou chemoterapií bez ohledu na pozitivitu PD-L1.

U metastatického onemocnění byl prokázán přínos při použití pembrolizumabu a chemoterapie (studie KEYNOTE-355) jako první linie léčby u pacientů s expresí PD-L1 (CPS \geq 10). V adjuvantní léčbě probíhají také studie (IMpassion030) hodnotící přínos imunoterapie. Je třeba poznamenat, že u TNBC v časném stadiu onemocnění zůstává standardem léčby neoadjuvantní chemoterapie. Kombinace cytostatik a načasování, sekvence a trvání podávání imunoterapie mohou modifikovat výsledky a odpověď na léčbu. Například v malé studii GeparNuevo se zdálo, že podávání samotného durvalumabu před zahájením chemoterapie poskytuje stejný přínos imunoterapie jako v KEYNOTE 522, bez adjuvantní imunoterapie. Probíhá také několik studií, které zkoumají imunoterapii a chemoterapii v adjuvantní léčbě.

Vývoj imunoterapie u TNBC začal monoterapií („první vlna“), následovala kombinace imunoterapie a chemoterapie („druhá vlna“), která je považována za nový standard péče jako první linie u vybraných mTNBC PD-L1 (+). V současné době probíhají studie hodnotící kombinaci imunoterapie a cílené terapie (jako inhibitory PARP) a vývoj konjugátů protilátky a léku (jako sacituzumab govitecan), které prokázaly přínos u refrakterní mTNBC („třetí vlna“) [14].

Aberace DNA jsou u TNBC běžné, a tak je výzkumné úsilí zaměřeno na zacílení specifických nádorových drah. Dvě slibné studie fáze II zkoumaly dráhu fosfoinositid-3-kinázy (PI3K), pozměněnou asi u 30 % TNBC s preklinickými důkazy citlivosti na inhibitory PI3K. Dvě studie fáze II, LOTUS a PAKT, kombinovaly paklitaxel s inhibitory AKT ipatasertibem a capivasertibem. Tyto studie prokázaly malý přínos přidání látek cílených na AKT v celkové populaci, ale účinnost u PIK3CA/AKT/PTEN změněného TNBC. Navzdory tomuto slibu však studie fáze III IPAtunity130 nepotvrdila přínos ipatasertibu přidaného k paklitaxelu jako léčby první volby u TNBC se změnami PIK3CA/AKT/PTEN.

Jiné studie byly navrženy tak, aby se zaměřovaly na signální dráhu EGFR, která je téměř univerzálně aktivovaná u podtypu BL, avšak studie TBCRC 001 neprokázala účinek přidání anti-EGFR protilátky cetuximabu ke karboplatině u pacientů s TNBC a další randomizovaná studie fáze II prokázala pouze mírné 10% zlepšení ORR po přidání cetuximabu k cisplatině. Sériové biopsie nádoru získané v TBCRC 001 ukázaly, že dráha EGFR byla aktivována u většiny těchto nádorů, ale signalizace byla u některých nádorů neúčinná a existovaly alternativní cesty k udržení neporušené signalizace navzdory inhibici EGFR.

Aktivace dráhy RAS/RAF/MEK je dalším běžným onkogenním faktorem. Studie s inhibitorem MEK1/2 (trametinib) u nově diagnostikované TNBC prokázala dobrou odpověď na léčbu.

Tyto studie prokázaly, že ačkoli existují silné preklinické údaje podporující zacílení na specifické nádorové dráhy u TNBC, zatím se u tohoto vysoce proměnlivého onemocnění tyto snahy dostatečně nepromítly do klinického přínosu. TNBC specifický molekulární podtyp luminálního androgenního receptoru (LAR) je předmětem studií s léčbou cílenou na androgenní receptory, jako je bikalutamid, abirateron, enzalutamid a seviteronel. Všechny měly většinou klinický přínos (asi 20 %) na rozdíl od odpovědi. Ve všech případech šlo o nerandomizované studie, takže je těžké v této podskupině TNBC odlišit účinky léků od přirozené historie, ale zůstává to jako oblast aktivního studia a potenciál pro cílený přístup [15].

Závěr

Jak se proměňují a rozmnožují léčebné možnosti u karcinomu prsu, stoupá naděje nemocných na úspěšné překonání nemoci, která je v současné době stále zásadně limitovaná pokročilostí v době diagnózy nebo nepříznivým vývojem v podobě generalizace. Ale i u pacientek s metastatickým karcinomem prsu, který je stále na základě dosavadní evidence chápán jako nevyléčitelné onemocnění, vycházíme v léčbě z tzv. strategie naděje.

Dostupnost nových léčebných možností, jejich správný výběr a sekvence může pacientce prodloužit život natolik, že se dožije možnosti využít novou kurativní terapii. Tato představa zní možná trochu utopicky, ale my, kteří jsme zažili obrovský vývoj v diagnostice a terapii zhoubných nádorů v posledních dekádách 21. století, věříme, že se jednou zrealizuje.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura



Oncology

**VÁŠ PARTNER
V ONKOLOGII**

PHESGO® je první subkutánní léčba dvěma protilátkami v jedné dávce u HER2 pozitivního karcinomu prsu^{1,2}

- ▶ Snadná aplikace během ~ 5 minut^{* 1,2}
- ▶ Výrazně zkrácená doba podání a následného sledování pacienta¹⁻³
- ▶ Rychlé a pohodlné podání pro pacienty^{1,4}



* ~ 5 minut odpovídá času podání pro udržovací dávku.
Nasycovací dávka je ~ 8 minut.

PHESGO® 
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB

Zkrácená informace o přípravku • Phesgo 1200mg / 600 mg injekční roztok. Registrační číslo: EU/1/20/1497/001. **Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok.** Registrační číslo: EU/1/20/1497/002. **Účinná látka:** pertuzumab a trastuzumab. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Indikace:** Časný karcinom prsu: Přípravek Phesgo je indikován k použití v kombinaci s chemoterapií: k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-positivním, lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy; k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-positivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy. **Metastazující karcinom prsu:** Přípravek Phesgo je indikován k použití v kombinaci s docetaxelem u dospělých pacientů s HER2-positivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podávaného přípravku a číslo šarže. Pacienti léčení v současnosti intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem mohou být převedeni na přípravek PHESGO (a naopak). Při použití léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně pertuzumabu a trastuzumabu, byl hlášen pokles ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF). Pacienti po předchozí léčbě antracykliny nebo po předchozí radioterapii hrudníku mohou mít zvýšené riziko poklesu LVEF. Přípravek Phesgo nebyl studován u pacientů s hodnotou LVEF <55 % (časný karcinom prsu) nebo <50 % (metastazující karcinom prsu) před léčbou, s anamnézou městnavého srdečního selhání, s poruchami, které mohou negativně ovlivnit činnost levé srdeční komory, jako jsou nekompenzovaná hypertenze, nedávný infarkt myokardu, těžká srdeční arytmie vyžadující léčbu nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinům odpovídající >360 mg/m² doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu; dále nebyl studován u pacientů s poklesem ejekční frakce levé srdeční komory na <50 % během předchozí adjuvantní léčby trastuzumabem. LVEF má být kontrolována před zahájením léčby přípravkem Phesgo a v pravidelných intervalech během léčby. Při poklesu LVEF má být postupováno dle doporučení v Souhrnu údajů o přípravku. Podání přípravku Phesgo bylo spojeno s reakcemi souvisejícími s injekcí definovanými jako jakákoliv systémová reakce s příznaky, mezi které patří horečka, třesavka, zimnice a bolest hlavy. Při léčbě pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií byly zjištěny i těžké hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe a fatálních příhod. Je třeba mít k okamžité dispozici přípravky k léčbě takových reakcí a vybavení pro akutní péči. Pacienti léčení přípravkem Phesgo v kombinaci s taxanem mají zvýšené riziko febrilní neutropenie. Přípravek Phesgo může vyvolat těžký průjem. Při užívání trastuzumabu po uvedení na trh byly hlášeny těžké plicní příhody, dále byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **Klinicky významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. V předchozích studiích s intravenózním podáním obou účinných látek nebyly zjištěny žádné známky jakékoli farmakokinetické interakce mezi pertuzumabem a trastuzumabem, docetaxelem nebo dalšími cytostatiky. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími (> 30 %) nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených přípravkem Phesgo nebo intravenózním pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií byly alopecie, průjem, nauzea, anémie, astenie a bolest kloubů; dále nejčastějšími závažnými nežádoucími příhodami (≥ 1 %) byly febrilní neutropenie, srdeční selhání, pyrexie, neutropenie, neutropenická sepsis, pokles počtu neutrofilů a pneumonie. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Phesgo se podává pouze subkutánní injekcí. Místo vpichu je třeba volit střídavě pouze na levém a na pravém stehnu. Doporučená nasycovací dávka je 1 200 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu aplikovaná po dobu 8 min s následným sledováním po dobu 30 min následovaná udržovací dávkou (každé 3 týdny) 600 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu aplikovanou po dobu 5 minut a s následným sledováním po dobu 15 minut. Při podávání pacientům léčeným taxanem má být přípravek Phesgo podán před taxanem. Při podávání pacientům léčeným režimem s antracykliny má být přípravek Phesgo podán až po dokončení celého režimu s antracyklinem. **Metastazující karcinom prsu:** Přípravek Phesgo má být podáván v kombinaci s docetaxelem. Léčba přípravkem Phesgo může pokračovat do progresse nemoci nebo do nepřijatelné toxicity i po ukončení léčby docetaxelem. **Časný karcinom prsu:** Při neoadjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván ve třech až šesti cyklech v kombinaci s chemoterapií; při adjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván po dobu celkem jednoho roku (až 18 cyklů nebo do recidivy onemocnění nebo nepřijatelné toxicity podle toho, co nastane dříve) jako součást kompletního režimu léčby časného karcinomu prsu bez ohledu na termín operace. Součástí léčby má být standardní chemoterapie obsahující antracykliny a/nebo taxany. Léčba přípravkem Phesgo má být zahájena v den 1 prvního cyklu s taxanem a v podávání se má pokračovat i v případě ukončení chemoterapie. Při převedení z intravenózní aplikace pertuzumabu a trastuzumabu na přípravek Phesgo je třeba postupovat dle doporučení v Souhrnu údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** Phesgo 1 200 mg/600 mg – jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 1 200 mg a trastuzumabum 600 mg v 15 ml roztoku. Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok – jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 600 mg a trastuzumabum 600 mg v 10 ml roztoku. **Podmínky uchování:** Přípravek je nutné uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C), chránit před mrazem a světlem. Léčivý přípravek Phesgo natežený z injekční lahvičky do injekční stříkačky je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 28 dnů při teplotě od 2 °C do 8 °C v temnu a po dobu 24 hodin při okolní teplotě (maximálně 30 °C) v rozptýleném denním světle. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek Phesgo použit okamžitě, protože neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační látku. Nemí použít okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C, pokud příprava injekční stříkačky a natežení přípravku do injekční stříkačky neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Datum poslední revize textu:** 13.1.2022. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek má k 1. 3. 2022 stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikacích HER2-positivního metastazujícího karcinomu prsu a adjuvantní léčby HER2-positivního časného karcinomu prsu. Další informace naleznete na www.sukl.cz. **Varování pro těhotné a potenciálně těhotné ženy:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Phesgo a 7 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Používání přípravku Phesgo se nedoporučuje během těhotenství, pokud možný přínos pro matku nepřevyšuje možné riziko pro plod. Pacientky, které otěhotní, je třeba poučit o možnosti poškození plodu. V případě léčby těhotné pacientky přípravkem Phesgo nebo otěhotněné pacientky během léčby přípravkem Phesgo nebo do 7 měsíců od poslední dávky přípravku Phesgo je žádoucí, aby pacientku pečlivě sledoval multidisciplinární tým. Jestliže byl přípravek Phesgo užíván během těhotenství nebo pacientka během léčby nebo 7 měsíců od poslední dávky otěhotněla, je nutné bezprostředně ohlásit expozici na Roche linku +420 602 298 181. Budou požadovány další informace v souvislosti s expozicí přípravku Phesgo během těhotenství a dále v prvním roce života kojenče. To umožní společností Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku Phesgo a poskytovat náležitě informované zdravotnickým orgánům, poskytovatelům zdravotnické péče a pacientům. **Další informace o přípravku** získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Phesgo nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Phesgo, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Reference: 1. SPC Phesgo, 13. 1. 2022. 2. SPC Perjeta, 9. 12. 2021. 3. SPC Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, Herceptin, 20.8.2021. 4. Tan AR et al. The Lancet Oncology, 2021.22(1): p. 85-97. | 186 00 Praha 8, tel: +420 220 383 111, www.roche.cz

M-CZ-00001813

