



oborový speciál

ONKOLOGIE

P S N P O

Pracovní skupina nutriční péče v onkologii

Novinka

Doporučení pro nutriční péči v onkologii – stručný praktický průvodce

Brožury jsou k dostání na:

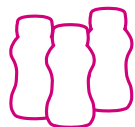
- Webových stránkách ČOS
www.linkos.cz
- Odkazu:
www.bit.ly/priruckypropraxi

Publikace je vydána za podpory:

NUTRICIA
Oncology



Výživa speciálně vyvinutá pro pacienty s nádorovým onemocněním



3 lahvičky
denně

UNIKÁTNÍ SLOŽENÍ (ve 3 lahvičkách)

- 33 g proteinů
- 2,3 g EPA
- 7,9 g vlákniny
- Nízký glykemický index



125 ml

MALÝ OBJEM

- Malý objem 125 ml
pro snadné užívání



SPECIÁLNÍ PŘÍCHUTĚ

- Cappuccino
- Pomeranč a citrón
- Broskev a zázvor

**BEZ
DOPLATKU¹**



ONS18HOSONC28CZ | FortiCare je nutričně kompletní tekutá výživa s vysokým obsahem energie a bílkovin, s ω -3 mastnými kyselinami a vlákninou. Je určen k dietnímu postupu při podvýživě nebo riziku podvýživy u onkologických pacientů. Potravina pro zvláštní výživu – potravina pro zvláštní lékařské účely. Přípravek musí být užíván pod dohledem lékaře nebo osoby kvalifikované v oblasti výživy, farmacie nebo péče o dítě. Materiál je určen pro odbornou veřejnost. Vysvětlivka: 1) Při dodržení doporučené ceny pro koncového spotřebitele.

Poděkování autorům i redakci

Děkujeme partnerům Oborového speciálu onkologie.



Obsah

Úvod	3
Pro úspěšnost kombinované imunoterapie v léčbě nádorů je rozhodující pořadí aplikace jednotlivých protilátek	4
Užívání dlouhodobě působících inzulinových analog a incidence karcinomu prsu	6
Využívání metod alternativní medicíny u pacientů hematologické a onkologické kliniky	7
Optimální terapie časného stadia karcinomu prsu – výsledky osmiletého sledování	10
Riziko vzniku karcinomu prsu, ovarií a kontralaterálního karcinomu prsu u nositelek mutací BRCA1 A BRCA2	12
Onkologický screening u pacientů s nevyprovokovanou žilní trombózou	14
Oxid arzenitý v léčbě apl umožňuje redukci kumulativní dávky antracyklinů	16
Potenciál afatinibu v radiosenzitizaci hnscc	18
Volba biologického léku v 1. Linii léčby pokročilého/metastatického kolorektálního karcinomu s divokým typem kras	20
Receptor HER2 jako maják – trastuzumab-emtansin je účinný u těžce přeléčených pacientek s karcinomem prsu	22
Triptorelin zmírňuje příznaky dolních cest močových u pacientů s karcinomem prostaty	24
Pertuzumab v léčbě her2-pozitivního karcinomu prsu zlepšuje přežití bez známek invazivního onemocnění	25
CD8+ tumor infiltrující lymfocyty jako prognostický faktor high-grade serózních karcinomů ovaria	26
Závěr	28

Úvod

Mediální onkologická realita

Doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN

Narůstající byrokracie spojená s onkologickou péčí ukusuje už tak malou časovou dotaci na péči o jednotlivého nemocného. Smutné je, že tenhle zbývající pidičas, který bychom měli věnovat vyšetření a pohovoru s nemocným, zkracuje opakované vyvracení různých nepodložených informací o diagnostice a léčbě zhoubných nádorů.

Media mají obrovskou moc a veřejnost nasává jako houba všechny sebeabsurdnější informace. To, co funguje nejvíc, je reklama. Na účinnou onkologickou léčbu reklama být ale nesmí. Takže nemocní nevědí vůbec nic o skutečných léčebných možnostech, jejich účinnosti, ceně a dostupnosti. Mají ale spoustu informací o „zázračných“ potravinových doplncích, do jejichž nákupu jsou ochotni investovat tisíce, o dietách a hladovkách při léčbě rakoviny, o škodlivosti některých standardních vyšetření, o léčbě rakoviny psychoterapií nebo o užití různých podivných diagnostických přístrojů, které jsou prezentovány jako nezátěžující a šetrné. Co na tom, že včasnou diagnózu udělat neumí. Také reklama na protonovou léčbu, jako univerzální superonkologickou terapii, je pro nemocné zavádějící. Minulý týden mi pacientka s vysokoškolským titulem přinesla k posouzení nález, který dostala poštou.

Protože ji mammografické vyšetření způsobuje bolest prsu, podstoupila raději za nemalé peníze jakousi neinvazivní mammografii. Vůbec ji nepřekvapilo, že to bylo v rámci wellness jakéhosi hotelu. Výsledkem byl obrázek jejich prsou v šedé barvě s oranžovými a rudými skvrnami. Bez jakéhokoliv popisu či vysvětlení.

Denně odhazovat kupy iracionality, abychom se prokopali k reálné léčbě nemoci je opravdu vyčerpávající. Veřejnost masírovaná virtuální onkologickou realitou, řešící vitamin B17 a Breussovou dietu, potom není schopná zaznamenat, že se úroveň českého zdravotnictví pomalu propadá, snižuje se dostupnost onkologické léčby a oddaluje se vstup nových léků na náš trh. O tom, jak reálně edukovat potenciální pacienty a jejich příbuzné ohledně onkologické problematiky, bychom se asi mohli naučit v některých evropských zemích. Němečtí, angličtí, francouzští nebo dánští pacienti v našich ambulancích, většinou přesně vědí, jaké jsou možnosti léčby jejich nemoci a dovedou si pohlídat, že se jim také dostanou.

Pro úspěšnost kombinované imunoterapie v léčbě nádorů je rozhodující pořadí aplikace jednotlivých protilátek

Využití specifických protilátek proti inhibičním kontrolním bodům imunitní reakce (inhibitory checkpoints) PD-1 a CTLA-4 zaznamenalo v léčbě solidních tumorů působivé výsledky. Vedlo také ke zvýšenému zájmu o použití kombinované imunoterapie u pacientů, kteří jsou refrakterní k monoterapii blokátory inhibičních kontrolních bodů.

Úvod

Jak optimálně kombinovat léčiva cílené imunoterapie, zůstává klíčovou otázkou. Známý receptor PD-1 a jeho ligand PD-L1 fyziologicky napomáhají útlumu imunitní reakce po aktivaci T lymfocytů. Tato reakce může být indukována též nádorem. Anti-PD1 a anti-PD-L1 protilátky působí proti tomuto imunosupresivnímu efektu. Cílit je však možné i na kostimulační receptory T lymfocytů, jako je OX40. Po aktivaci tohoto receptoru se zvyšuje proliferace T lymfocytů a jejich přežívání, jsou posilovány jejich paměťové a efektorové funkce a je blokována suprese imunitní reakce zprostředkovaná Treg. Fyziologicky se na tento receptor váže ligand OX40L, byla však již vyvinuta protilátka proti OX40 s agonistickým (tj. aktivačním) působením, která je již předmětem časných fází klinického hodnocení.

Animální studie

Preklinická studie publikovaná v roce 2017 se zabývala účinkem této agonistické protilátky v kombinaci či sekvenci s protilátkou proti receptoru PD-1 nebo ligandu PD-L1, a to na my-

ším modelu anti-PD-1 refrakterního karcinomu mléčné žlázy.

Animální model karcinomu mléčné žlázy byl vytvořen ortotopickou transplantací nádorových buněk transgenních myší MMTV-PyMT, u kterých se karcinomy mléčné žlázy vyvíjejí s vysokou frekvencí a velmi časně, běžnému kmeni laboratorních myší. Myším byla podávána buď: agonistická anti-OX40 protilátka, anti-PD-1 protilátka, kombinace obou látek, nebo byly bez léčby (kontrolní skupina).

Aplikace probíhala intraperitoneálně ve 3 dávkách. Testována byla také sekvence protilátek. Myším byly nejprve aplikovány 3 dávky anti-OX40 a následně 3 dávky anti-PD-1 nebo anti-PD-L1, případně látky v opačném pořadí.

Výsledky

Podávání anti-OX40 v monoterapii vedlo ke snížení růstu nádorů v porovnání s kontrolní skupinou. Naopak podávání pouze anti-PD-1 protilátky růst nádoru neovlivňovalo. Současné podání anti-OX40 a anti-PD-1 významně oslabovalo terapeutický účinek anti-OX40. Také přežívání myší,



kterým byla podávána kombinace látek, bylo kratší než u myši s anti-OX40 v monoterapii.

Po podání kombinace byl zjištěn značný nárůst cytokinů typu I a II (10–100× vyšší sérové koncentrace než u kontrolní skupiny), myši vykazovaly chování svědčící o jejich nepohodě (naježená srst, letargie) a přítomná byla splenomegalie. Dále byla zjištěna významně zvýšená exprese inhibičních receptorů nebo markerů vyčerpání CTLA-4 a TIM-3 na T lymfocytech. Kombinovaná léčba sice 13. den zvýšila intratumorální proliferaci CD4+ T lymfocytů, ale 19. den byla proliferace CD4+ i CD8+ v porovnání s kontrolní skupinou významně snížena.

V modelu sekvenční léčby vedlo podání anti-OX40 následované anti-PD-1 ke zvýšení účinnosti experimentální léčby. Totožných výsledků bylo dosaženo s anti-PD-L1 protilátkou. Účinek významně souvisel s přítomností CD4+ a CD8+ v tumoru. Opačné pořadí látek růst tumorů téměř neovlivňovalo.

Závěr

Chemoterapii doxorubicinem v kombinaci s ifosfamidem zvládala pacientka bez obtíží. Žádné další navyšování dávek opioidních analgetik nebylo potřeba. Na bolest po rehabilitaci začala místo nesteroidních analgetik užívat sublingvální tablety s fentanylem, které jsou určené na průlomovou bolest. V animálním modelu karcinomu mléčné žlázy vedla sekvenčně podávaná imunoterapie u 30 % zvířat ke kompletní regresi tumoru. Naopak současné podání protilátek bylo spojeno s celkově nižší účinností a s mohutným imunitním účinkem, který relativně rychle odezněl a byl spojen s významnými nežádoucími účinky u zvířat. Výsledky tohoto experimentu upozorňují na důležitost načasování podávání kombinované protinádorové imunoterapie pro optimalizaci terapeutického účinku a zároveň ukazují potřebu testovat v klinických studiích podávání kombinované imunoterapie v různém pořadí.

(blu)

Zdroj: Messenheimer D. J., Jensen S. M., Afentoulis M. E. et al. Timing of PD-1 blockade is critical to effective combination immunotherapy with anti-OX40. *Clin Cancer Res* 2017 Oct 15; 23 (20): 6165–6177, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2677.

Užívání dlouhodobě působících inzulínových analog a incidence karcinomu prsu

Asociace mezi dlouhodobě působícími inzulínovými analogy a zvýšeným rizikem karcinomu prsu není zcela jasná, především kvůli příliš krátkému období sledování v předchozích studiích. Letos zveřejněná studie otištěná v *Journal of Clinical Oncology* hodnotila toto riziko během 12 let u více než 22 tisíc diabetiček 2. typu.

Sledovaná populace a metodika studie

Do studie byly zahrnuty pacientky s diabetem 2. typu vyhledané v databázi United Kingdom's Clinical Practice Research Datalink ve věku 40 a více let, které byly v letech 2002 a 2012 léčeny dlouhodobě působícími inzulínovými analogy (glargin, detemir) nebo neutrálními protaminovými inzulíny (NPH). Ženy byly sledovány do února 2015 nebo do stanovení diagnózy nádoru prsu. K odhadu upraveného poměru rizik (HR) a 95% intervalu spolehlivosti (CI) rozvoje karcinomu prsu byl použit Coxův model proporcionálních rizik a srovnávány byly celková data o skupině dlouhodobě působících inzulínových analog a inzulínů NPH, údaje o době trvání a kumulativní dávce.

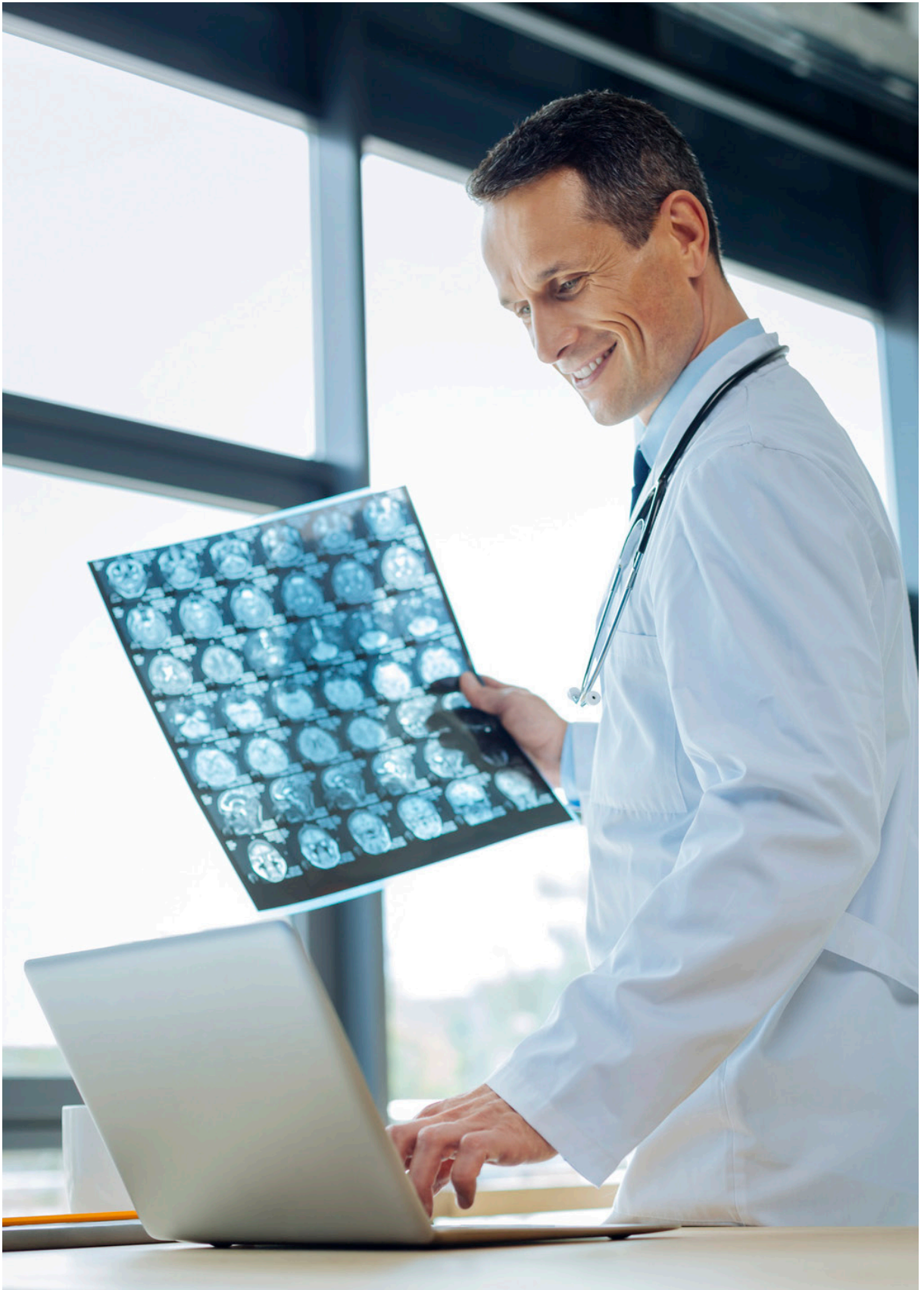
Výsledná zjištění

Kohorta zahrnovala 22 395 žen léčených inzulínem, u kterých se během až 12 let sledování objevilo 321 případů nádorů prsu (incidence 3,3 případu na 1000 pacientoroků). Ve srovnání s inzulínem NPH byl inzulín glargin spojen se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu prsu (HR 1,44; 95% CI 1,11–1,85); většinou k němu došlo

5 let po zahájení terapie glarginem (HR 2,23; 95% CI 1,32–3,77) a po > 30 preskripcích (HR 2,29; 95% CI 1,26–4,16). Riziko bylo nejvyšší u pacientek, které užívaly inzulín již dříve (HR 1,53; 95% CI 1,10–2,12), nových uživatelék bylo ve studii málo, a proto nelze data přesně vyhodnotit. Riziko spojené s inzulínem detemirem nebylo signifikantně zvýšené (HR 1,17; 95% CI 0,77–1,77). Dlouhodobé užívání inzulínového analogu glarginu je spojeno se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu prsu u žen s diabetem 2. typu. Riziko spojené s inzulínem detemirem zůstává nejasné, protože těchto uživatelék bylo v prezentované studii méně.

(epa)

Zdroj: Wu J. W., Azoulay L., Majdan A. et al. Long-term use of long-acting insulin analogs and breast cancer incidence in women with type 2 diabetes. J Clin Oncol 2017 Nov 10; 35 (32): 3647–3653, doi: 10.1200/JCO.2017.73.4491.



Využívání metod alternativní medicíny u pacientů hematologické a onkologické kliniky

Lékaři z kliniky v německém Řezně se pokusili zmapovat výrazný fenomén současné doby – využívání metod tzv. alternativní medicíny. Také čeští lékaři se v praxi setkávají s tím, že pacienti tyto možnosti vyhledávají, hlubší sonda však chybí. Německé prostředí je tomu českému relativně blízké, a tak mohou výsledky studie publikované v časopisu *Oncology* v červnu 2017 být užitečné a relevantní i pro české onkology.

Onkologicky nemocní a alternativní medicína

Metody tzv. komplementární a alternativní medicíny (KAM) jsou dle provedených šetření mezi onkologicky nemocnými celosvětově poměrně populární, jejich využívání potvrzuje 30–60 % pacientů. Výměna informací mezi lékaři, nemocnými a poskytovateli KAM však vázne.

Pro účely německého průzkumu byla KAM omezena na metody, které mohou potenciálně interagovat se standardní léčbou, především na úrovni farmakokinetiky. Nebyly sledovány techniky body-and-mind (meditace, jóga, hypnóza), psychoterapeutické a spirituální přístupy nebo metody založené na akupunktuře.

Dotazníkové šetření

Studie probíhala formou neanonymního dotazníkového šetření u ambulantních pacientů a průzkumem jejich zdravotních záznamů. Vyhodnoceno bylo celkem 1016 jednotlivých dotazníků, v 904 případech bylo odpovězeno

na otázku, zda dotazovaný užívá či užíval metod KAM. 14 % nemocných se léčilo s poruchami krevní srážlivosti, 17 % mělo solidní nádor a 68 % hematologické onemocnění, z čehož většinu tvořily krevní malignity. Nebyli zařazeni pacienti, kterým byla poskytována paliativní péče.

Metody KAM

Celkem 30 % nemocných (n = 271) uvedlo, že aktuálně nebo v minulosti užívali metody KAM. Nejčastěji se jednalo o vitaminy a mikronutrienty, fytofarmaka a homeopatika, ale zaznamenány byly také specifické dietní režimy, užívání hadích jedů nebo celotělová hypertermie. Příklady s čtenějším záchytem v šetření jsou uvedeny v tabulce. Mezi uživateli KAM převládaly ženy (37 % vs. 24 % u mužů).

Informace o metodách KAM a jejich poskytování

O konkrétní metodě byli informováni nejčastěji přáteli a rodinou (24 %), lékařem (23 %), z tištěných médií (18 %) nebo od léčitele (16 %). Pře-

Metoda	Četnost v populaci uživatelů KAM (%; n = 271)
B-komplex	34
vitamin C	34
zinek	32
selen	30
homeopatie	20
čaje (zelené, bylinné apod.)	18
zázvor	17
enzymové přípravky	12
echinacea	8
extrakt ze jmelí	7
aloe	7
kozlík lékařský	6

kvapivě malá část uváděla jako zdroj informací internet (8 %).

Samotná léčba pak byla poskytnuta nejčastěji lékařem (29 %), léčitелеm (14 %) nebo si ji pacient obstaral sám (13 %). Ze strany lékaře byla často poskytována homeopatie, naopak nemocní sami si nejčastěji „ordinovali“ fytoterapii. 66 % pacientů utratilo za svou KAM léčbu méně než 100 € měsíčně.

Motivace nemocných

Motivací nemocných k užívání metod KAM byla nejčastěji potřeba „udělat pro sebe něco dobrého“ (65 %), dále pacienti doufali především v lepší toleranci onkologické léčby. 28 % nemocných neočekávalo od metody KAM účinek na nádorové onemocnění.

Výměna informací s onkologem

Ačkoli 62 % pacientů souhlasilo s tím, že jejich onkolog může být informován o tom, že užívají KAM, tento záznam byl v jejich dokumentaci

nalezen pouze ve 41% případech. Přesto 54 % uživatelů KAM uvedlo, že nemají obavy z diskuse o KAM se svým lékařem. Výměna informací ohledně samoléčby nebo využívání služeb léčitelů či dalších poskytovatelů KAM by měla být součástí péče o onkologického pacienta. Nemocní často užívají metody KAM souběžně s onkologickou léčbou, a hrozí tak riziko interakcí a ovlivnění léčby. V Německu se ukázalo, že velká část pacientů je diskusi se svými lékaři o metodách KAM otevřená.

(jam)

Zdroj: Hierl M., Pfisteringer J., Andreesen R. Complementary and alternative medicine: a clinical study in 1,016 hematology/oncology patients. Oncology 2017; 93 (3): 157-163, doi:10.1159/000464248.

Optimální terapie časného stadia karcinomu prsu – výsledky osmiletého sledování

Národní onkologický ústav v Budapešti provedl jednocentrovou randomizovanou klinickou studii OTOASOR, která se zabývala optimální terapií karcinomu prsu ve stadiu I–II. Práce recentně publikovaná v časopise *European Journal of Surgical Oncology* přináší výsledky po 8 letech od započetí této studie.

Úvod

Metastázy v axilárních lymfatických uzlinách u pacientek s časným stadiem karcinomu prsu jsou stále důležitým prognostickým faktorem z hlediska možné recidivy onemocnění i přežití nemocných a jejich přítomnost silně ovlivňuje volbu terapie. Studie fáze III OTOASOR (Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy) srovnávala kompletní disekci lymfatických axilárních uzlin a regionální ozáření uzlin u pacientek s metastázami v sentinelových uzlinách (pN1[sn]) v případě diagnózy karcinomu prsu ve stadiu I–II. Prezentovaný článek porovnává výsledky těchto terapeutických modalit po 8letém sledování.

Metodika studie

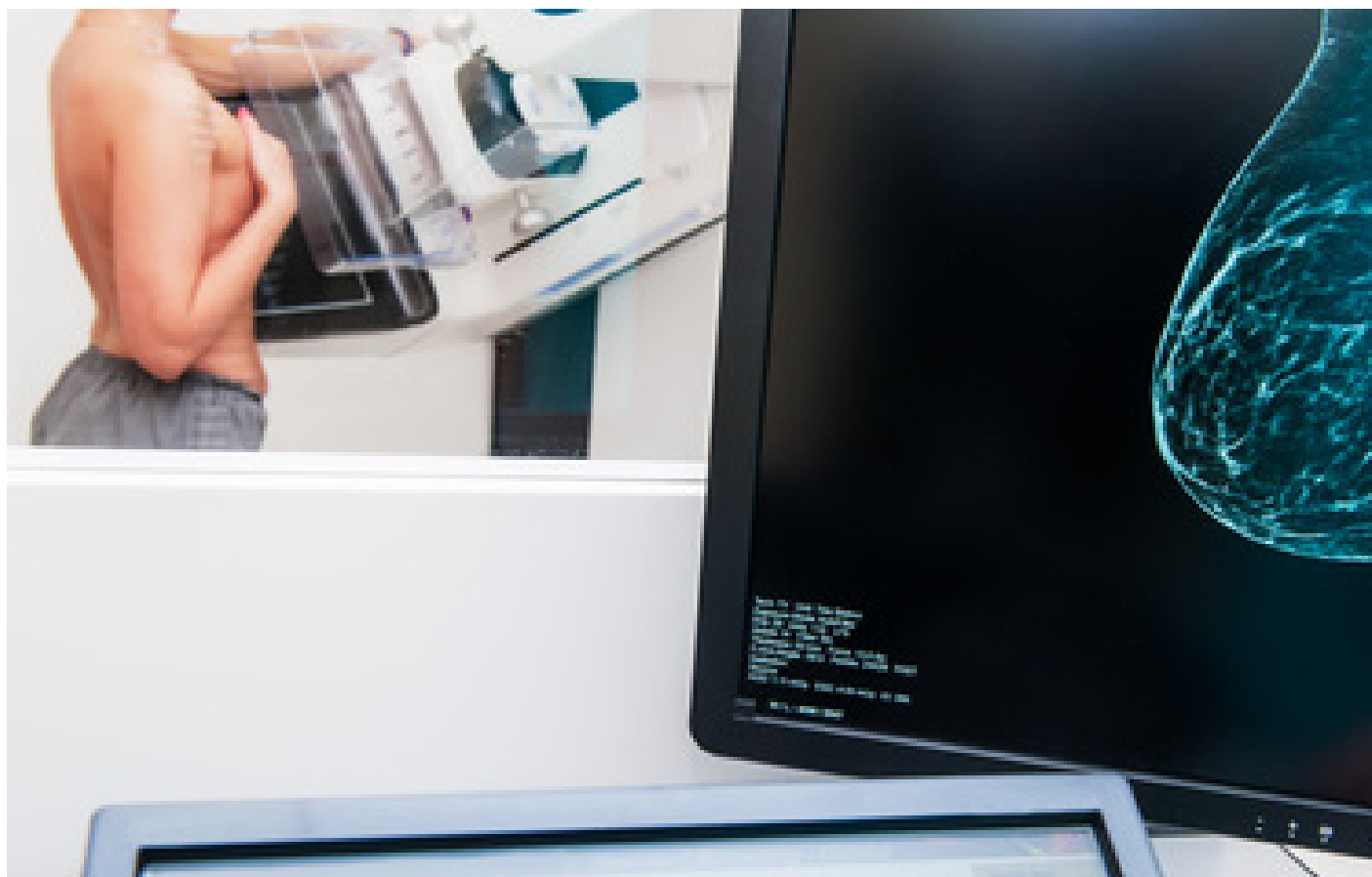
Nemocné s primárním invazivním karcinomem prsu (cNo a cT ≤ 3 cm) výzkumníci randomizovali k chirurgické terapii (standardní léčba) nebo radioterapii (investigativní léčba). Sentinelové lymfatické uzliny byly prozkoumány sériovými řezy po 0,5 mm, jež byly obarveny hematoxylin-eozinem. Radioterapie sestávala z ozařování v dávce 50 Gy. Adjuvantní terapie a následné sledování byly provedeny v souladu se současnými

guidelines. Mezi srpnem 2002 a červnem 2009 bylo do studie zařazeno 1054 nemocných k chirurgické terapii a 1052 k radioterapii. Sentinelové uzliny byly zhodnoceny u 2073 pacientek, s pozitivitou u 526 z nich (25,4 %).

Hodnotit bylo možné 474 případů (244 při chirurgické terapii a 230 při radioterapii), přičemž 94 z 244 nemocných (38,5%) podstupujících kompletní disekci lymfatických axilárních uzlin mělo pozitivní nález na dalších uzlinách. Obě ramena byla dobře vyvážena z hlediska většiny hlavních prognostických faktorů. Primárním cílem studie byla axilární recidiva a mezi sekundární cíle studie patřilo celkové přežití (OS) a období bez nemoci (DFS).

Výsledky

Průměrná doba sledování činila 97 měsíců (Q1–Q3: 80–120). Ve skupině podstupující chirurgickou terapii činila axilární recidiva 2% v porovnání s 1,7% ve skupině podstupující radioterapii (p = 1,00). Celkové přežití po 8 letech dosahovalo 77,9% ve skupině po chirurgické terapii a 84,8% po radioterapii (p = 0,060) a DFS bylo zaznamenáno v 72,1%, respektive 77,4% případů (p = 0,51). Z výsledků studie vyplývá, že radioterapie



prokázala signifikantní non-inferioritu vůči chirurgické terapii. Míra výskytu lymfedému, parestézií, otoku, bolesti paží a poruchy hybnosti ramene byla v 1. roce sledování vyšší ve skupině podstupující chirurgickou terapii (15,3%) v porovnání se skupinou podstupující radioterapii (4,7%).

Závěr

Výsledky dlouhodobého sledování naznačují, že regionální radioterapie bez kompletní disekce axilárních uzlin nezvyšuje riziko selhání terapie u pacientek s časným stadiem karcinomu prsu ($cT \leq 3$ cm, cNo a pN₁[sn]). Studie prokazuje ekvivalentní přežití i lokoregionální kontrolu onemocnění u pacientek s metastázami v axilárních lymfatických uzlinách s redukovanou

morbidity při regionální radioterapii v porovnání s kompletní disekcí axilárních uzlin. Axilární radioterapie by měla být alternativní léčbou u vybraných případů s metastázami v sentinelových lymfatických uzlinách.

(holi)

Zdroj: Sávolt Á., Péley G., Polgár C. et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. Eur J Surg Oncol 2017 Apr; 43 (4): 672-679, doi: 10.1016/j.ejso.2016.12.011.

Riziko vzniku karcinomu prsu, ovarií a kontralaterálního karcinomu prsu u nositelek mutací BRCA1 a BRCA2

Cílem prospektivní studie publikované letos v létě v časopisu JAMA bylo stanovení věkově specifického rizika rozvoje karcinomu prsu, ovarií a kontralaterálního karcinomu prsu pro nositelky mutací BRCA1 a BRCA2 a vyhodnocení změn tohoto rizika vzhledem k rodinné anamnéze a lokalizaci mutace.

Sledovaná populace a data

Do této prospektivní kohortové studie bylo zahrzeno 6036 nositelek mutace BRCA1 a 3820 nositelek mutace BRCA2. Na počátku studie bylo 5046 žen bez známek onemocnění, 4810 žen trpělo rakovinou prsu, vaječnicků nebo kombinací obou nádorů. Ženy byly do klinického výzkumu zavzaty v letech 1997–2011. Jedná se o data z International BRCA1/2 Carrier Cohort Study, Breast Cancer Family Registry a Kathleen Cunningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer. Sledování bylo ukončeno v prosinci 2013. Medián sledování těchto pacientek činil 5 let.

Mezi hlavní sledované cíle studie patří roční incidence, standardizovaný poměr incidence a kumulativní riziko karcinomu prsu, ovarií a kontralaterálního karcinomu prsu.

Výsledky

Mezi 3886 ženami (medián věku 38 let), které byly ve skupině rizika karcinomu prsu, 5066 ženami (medián věku 38 let), které byly ve skupině rizika karcinomu vaječnicků, a 2213 ženami

(medián věku 47 let), které měly riziko kontralaterálního karcinomu prsu, bylo v průběhu sledování diagnostikováno 426 žen s karcinomem prsu, 109 žen s karcinomem ovaria a 245 s kontralaterálním karcinomem prsu.

Kumulativní riziko vzniku karcinomu prsu u nositelek mutace BRCA1 do věku 80 let činilo 72%, u nositelek mutace BRCA2 pak 69%. Incidence karcinomu prsu prudce vzrůstala v časně dospělosti až do věku mezi 30 a 40 lety u mutace BRCA1 a až do věku mezi 40 a 50 lety u mutace BRCA2. V průběhu dalších let zůstala incidence již konstantní až do 80 let věku (20–30/1000 osob za rok).

Kumulativní riziko vzniku karcinomu vaječnicku do věku 80 let činilo 44% pro nositelky mutace BRCA1 a 17% pro nositelky mutace BRCA2. Kumulativní riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu 20 let od diagnózy primárního karcinomu prsu pro nositelky mutace BRCA1 bylo 40% a pro nositelky mutace BRCA2 26% (poměr rizik [HR] pro srovnání BRCA2 vs. BRCA1 0,62; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,47–0,82; $p = 0,001$).

Riziko karcinomu prsu vzrůstalo s počtem příbuzných první a druhé linie, u kterých byl diagnostikován karcinom prsu, jak u nosite-



lek mutace BRCA₁ (HR pro ≥ 2 vs. o členů rodiny s diagnózou karcinomu prsu 1,99; 95% CI 1,41–2,82; $p < 0,001$), tak u nositelek mutace BRCA₂ (HR 1,91; 95% CI 1,08–3,37; $p = 0,02$). Riziko vzniku karcinomu prsu bylo vyšší při lokalizaci mutací mimo oblasti ohraničené pozicemi c. 2282 – c. 4071 v BRCA₁ (HR 1,46; 95% CI 1,11–1,93; $p = 0,007$) a c. 2831 – c. 6401 v BRCA₂ (HR 1,93; 95% CI 1,36–2,74; $p < 0,001$).

Závěr

Díky této prospektivní studii můžeme odhadovat riziko vzniku karcinomu u žen, které jsou nositelkami mutací BRCA₁ a BRCA₂. Výzkum také ukazuje potenciální význam rodinné anamnézy karcinomu a vztah mezi lokalizací mutace a rizikem rozvoje nádorového onemocnění.

(gpl)

Zdroj: Kuchenbaecker K. B., Hopper J. L., Barnes D. R. et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA₁ and BRCA₂ mutation carriers. JAMA 2017; 317 (23): 2402–2416, doi: 10.1001/jama.2017.7112.

Onkologický screening u pacientů s nevyprovokovanou žilní trombózou

Výskyt nevyprovokovaného žilního tromboembolismu (VTE) může být prvním symptomem okultního nádorového onemocnění, a proto jsou u těchto pacientů často prováděna screeningová vyšetření s cílem odhalit nebo vyloučit nádorové onemocnění. Vhodný rozsah tohoto screeningu však zůstává předmětem diskusí. Cílem prezentované metaanalýzy bylo sledování prevalence nádorů a vlivu rozsahu screeningu na pravděpodobnost odhalení onkologického onemocnění v průběhu 12 měsíců po výskytu VTE.

Současný diagnostický standard

V současnosti je u většiny pacientů s VTE bez zjevné příčiny doporučováno screeningové vyšetření zahrnující podrobnou anamnézu, důkladné fyzikální vyšetření, krevní obraz, rtg. hrudníku a případně další testy specifické pro pohlaví a věk pacienta. Smysl podrobných vyšetření, jako CT břicha, případně celotělové PET, je vzhledem k nákladům, zátěži pro pacienta a nejasnému přínosu sporný. V rozhodování ohledně zvolení takové screeningové strategie, která povede k nejlepším výsledkům u konkrétního pacienta, může klinickým lékařům pomoci analýza dat sledujících prevalenci onkologických onemocnění u pacientů s VTE a význam jednotlivých diagnostických testů.

Metaanalýza – výsledná zjištění

Do této metaanalýzy bylo zahrnuto 10 prospektivních studií publikovaných v letech 2007–2016. Vyloučeny byly vzhledem k možnému selektivnímu bias retrospektivní studie. Celkem bylo v 10 studiích sledováno 2316 dospělých účastníků a doba sledování se pohybovala mezi 12 a 24 měsíci. Průměrný věk

pacientů byl 60 let, u 58 % byl proveden podrobnější screening.

Analýzou 7 studií sledujících výskyt onkologického onemocnění během prvních 12 měsíců po výskytu VTE byla u těchto pacientů zjištěna intervalová prevalence nádorového onemocnění 5,2 % (95% CI 4,1–6,5). První screening odhalil nádorové onemocnění u 3,5 % pacientů a v následujících 12 měsících bylo diagnostikováno 1,6 % pacientů s malignitou. Podrobnější screening zachytil více nemocných s malignitou při iniciačním přešetření ve srovnání s limitovaným screeninem, ale tento rozdíl se smazal po 12 měsících sledování. Nejčastěji byly diagnostikovány kolorektální karcinom (17 %), nádor plic (15 %) a nádor pankreatu (11 %). Pravděpodobnost onkologické diagnózy silně souvisela s věkem pacientů (0,5 % diagnostikovaných nádorů u pacientů mladších 40 let vs. 9,1 % u pacientů starších 80 let). Prevalence onkologického onemocnění stoupala lineárně s věkem a byla 7x vyšší u pacientů starších 50 let a více.

Studie srovnávající prevalenci onkologické diagnózy u pacientů podstupujících podrobná screeningová vyšetření (CT, PET) s pacienty podstupujícími limitovaný screening (anamnéza, krevní obraz, fyzikální vyšetření, ...)

prokázala 2× vyšší pravděpodobnost zachycení okultního nádoru. Tento rozdíl nebyl pozorován u pacientů s nádorem v časném stadiu.

Závěr a diskuse

Zjištěná prevalence onkologických onemocnění u pacientů s VTE do 1 roku od diagnózy (5,6%) je ve srovnání s dříve publikovanou studií o polovinu nižší. Možným vysvětlením je vyloučení retrospektivních studií, náchylných k selekční bias. Limitacemi této studie jsou rozdíly v charakteristikách pacientů, poměrně krátká doba sledování a nedostupnost dlouhodobých dat týkajících se mortality.

I přesto, že extenzivní iniciační screening mohl ve srovnání s limitovaným screeningem vést k detekci více případů onkologického onemocnění, otázkou zůstává, nakolik se toto zjištění může promítnout do lepších výsledků léčby pacientů.

(alz)

Zdroj: van Es N., Le Gal G., Otten H. M. et al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Ann Intern Med 2017; 167 (6): 410–417, doi: 10.7326/M17-0868.



Získejte 4 kredity ČLK
za absolvování kurzu

MERCK

PARTNER KURZU



Výběr přednášek z multidisciplinárního semináře **Nádory hlavy a krku**

Autoři a odborná garance kurzu:



prof. MUDr. **Jan Klozar**, CSc.
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole



prim. MUDr. **Milan Vošmik**, Ph.D.
Klinika onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové



pro  Lékaře.cz

Oxid arzenitý v léčbě apl umožňuje redukcí kumulativní dávky antracyklinů

Přidání konsolidačních cyklů s oxidem arzenitým do chemoterapeutických režimů terapie dětské akutní promyelocytické leukémie (APL) znamená snížení rizika pozdních následků léčby při zachování jejích výborných výsledků.

Sledovaná populace a průběh studie

Skupina lékařů v Severní Americe v rámci COG (Children's Oncology Group) v historicky kontrolované studii fáze III (AAML0631) posuzovala bezpečnost a výsledky léčby APL s redukovanou dávkou antracyklinů a přidáním konsolidačních cyklů s oxidem arzenitým (As₂O₃; ATO – arsenic trioxide). Jednalo se o 101 pacientů ve věku 2–21 let léčených mezi březnem 2009 a listopadem 2012, z nichž 66 mělo de novo diagnostikovanou APL standardního rizika a 35 APL vysokého rizika.

Všichni pacienti byli léčeni kyselinou all-trans-retinovou (ATRA) během indukce, každého konsolidačního cyklu i v průběhu udržovací léčby. Po indukci ATRA a antracyklinem byly pacientům podány 2 cykly kombinující ATRA a ATO v rámci první konsolidace. Terapie dále pokračovala vysokodávkovaným cytarabinem a antracykliny v přídatných konsolidačních cyklech a následně udržovací terapií s ATRA, merkaptopurinem a methotrexátem.

Výsledná zjištění

Tříleté celkové přežití (OS) dosáhlo 94 % a přežití bez události (EFS) 91 %. U pacientů se standardním rizikem bylo OS 98 %, u pacientů vysoce rizikových 86 % (p = 0,003). EFS bylo 95 %

u pacientů se standardním rizikem proti 83 % u vysoce rizikových pacientů (p = 0,03). Riziko relapsu ve 3 letech činilo 4 % a bylo obdobné v obou skupinách.

V průběhu první konsolidace s ATO bylo nejčastěji zaznamenáno nežádoucí příhodou prodloužení intervalu QTc. Většinou se ovšem jednalo o stupeň závažnosti 1 (16 %, n = 15) nebo 2 (12 %, n = 11), pouze u jednoho pacienta o stupeň 3. Nežádoucí příhody stupně 4 a 5 se nevyskytly.

Závěr

Zavedení konsolidačních cyklů s ATO dovolilo u pediatrických pacientů s APL udržet excelentní výsledky léčby (z hlediska přežití i nízkého rizika relapsu) při současné redukcí kumulativní dávky antracyklinů. To by mělo napomoci snížení rizika pozdních následků spojených s antracyklinovou kardiotoxicitou. Terapie byla navíc velmi dobře tolerovaná.

(eza)

Zdroj: Kutny M. A., Alonzo T. A., Gerbing R. B. et al. Arsenic trioxide consolidation allows anthracycline dose reduction for pediatric patients with acute promyelocytic leukemia: report from the Children's Oncology Group phase III historically controlled trial AAML0631. J Clin Oncol 2017 Sep 10; 35 (26): 3021–3029, doi: 10.1200/JCO.2016.71.6183



Potenciál afatinibu v radiosenzitizaci hnscc

Dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku (HNSCC) jsou 6. nejčastějším maligním onemocněním, na které ročně celosvětově zemře přibližně 350 tisíc pacientů. Nepříznivá prognóza lokálně pokročilých a metastazujících nádorů této skupiny je podmíněna rozvojem rezistence k chemoradiační terapii, která je standardem v léčbě HNSCC. Cílem prezentované studie publikované v časopisu *Oncotarget* bylo sledovat radiosenzitizující účinek afatinibu, inhibitoru signální kaskády EGFR.

Standardní léčba

Základem chemoradiační terapie dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku je chemoterapeutická kombinace založená na platinových derivátech, jejímž cílem je senzitivizace nádorových buněk na následnou radioterapii. Tyto režimy dosahují zlepšení doby přežití, nevýhodou je jejich toxicita a také zvýšení frakce nádorových kmenových buněk, které později podmiňují relaps onemocnění a metastázy. V posledních letech se proto značná část výzkumu soustředila na hledání méně toxických alternativ, které by využívaly známé dysregulované signální dráhy.

Inhibitory EGFR v léčbě HNSCC

Přibližně u 90 % HNSCC byla popsána zvýšená exprese receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) patřícího do rodiny receptorových tyrosinkináz HER (receptor pro lidský epidermální růstový faktor). EGFR po své aktivaci stimuluje řadu signálních drah vedoucích ke zvýšené proliferaci nádorových buněk. Tato stimulace způsobuje zvýšenou rezistenci na te-

rapii a agresivní biologické chování nádoru. Výsledky preklinických a klinických studií naznačují potenciální radiosenzitizující účinek inhibitorů EGFR v terapii HNSCC. Recentní studie však také ukázaly, že nasazení inhibitorů EGFR 1. generace (gefitinib, erlotinib) vede k postupnému rozvoji rezistence na léčbu a k relapsům, zřejmě v důsledku aktivace dalších členů rodiny HER.

Efekt podávání afatinibu na buněčnou signalizaci a nádorové kmenové buňky

Afatinib, léčivo z 2. generace inhibitorů EGFR, inhibuje kromě EGFR také další členy rodiny HER. Cílem studie americko-japonského týmu bylo porovnat radiosenzitizující účinek afatinibu a erlotinibu.

Dvě modelové buněčné linie HNSCC a dvě linie netransformovaných orálních epitelových buněk byly inkubovány s afatinibem a erlotinibem, následně byl sledován cytotoxický efekt obou látek. Inkubace s afatinibem vedla k potlačení aktivity signálních drah podílejících se na radiorezistenci, epitelově-mezenchymové



transformaci a opravy radiací podmíněných zlomů DNA. Významným zjištěním bylo snížení frakce nádorových kmenových buněk, které jsou zodpovědné za rozvoj relapsů. Ve všech těchto experimentech byl efekt afatinibu výraznější než efekt erlotinibu. Efekt afatinibu byl testován také in vivo v myších modelech pomocí xenotransplantace lidské nádorové buněčné linie – výsledky byly konzistentní s výsledky in vitro experimentů.

Potenciál afatinibu v léčbě HNSCC

In vitro a in vivo studie účinku afatinibu na buněčnou signalizaci linií odvozených od HNSCC prokázala potenciál léčiva v radiosenzitiza-

ci těchto nádorů a v redukcii počtu nádorových kmenových buněk. Pro objasnění tohoto efektu bude nutné provést další in vivo studie, afatinib by se však mohl stát potenciálním doplněním současných chemoradiačních protokolů v léčbě HNSCC.

(alz)

Zdroj: Macha M. A., Rachagani S., Qazi A. K. et al. Afatinib radiosensitizes head and neck squamous cell carcinoma cells by targeting cancer stem cells. Oncotarget 2017; 8 (13): 20961–20973, doi: 10.18632/oncotarget.15468.

Volba biologického léku v 1. linii léčby pokročilého/metastatického kolorektálního karcinomu s divokým typem KRAS

Přínos biologické léčby u pokročilého/metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) je zjevný. Není ovšem známo, zda je u dosud neléčených pacientů s divokým typem KRAS (wtKRAS) výhodnější cetuximab, nebo bevacizumab. Americká studie nedávno publikovaná v časopisu JAMA ukázala srovnatelný přínos těchto biologických léků přidaných k chemoterapeutickému režimu FOLFOX6 nebo FOLFIRI.

Cíle studie a sledované parametry

Cílem této studie bylo zhodnotit vliv přidání cetuximabu nebo bevacizumabu k režimu chemoterapie FOLFOX6 (leukovorin, fluorouracil a oxaliplatin) nebo FOLFIRI (leukovorin, fluorouracil a irinotekan) na celkové přežití (OS) nemocných s mCRC wtKRAS. Zařazeni byli dříve neléčení pacienti s uvedenou diagnózou v období 2005–2012 z USA a Kanady, u nichž byla doporučena chemoterapie FOLFOX6 či FOLFIRI. Po volbě režimu chemoterapie, o němž rozhodl ošetřující lékař, byli pacienti randomizováni k přidání cetuximabu nebo bevacizumabu. Sekundární sledované parametry zahrnovaly přežití bez progresu (PFS), podíl pacientů s celkovou nebo částečnou odpovědí na léčbu (hodnoceno za použití kritérií RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) aj. Sledování bylo ukončeno k 15. 12. 2015.

Hlavní výsledky

Z 1137 pacientů průměrného věku 59 let, z nichž 39 % tvořily ženy, splňovalo kritéria pro zařazení do studie 1074 osob. Medián doby sledování v době ukončení studie byl u 263 přeživších nemocných 47,4 měsíce (rozmezí 0–110,7 měsíce). Medián OS dosáhl 30,0 měsíce ve skupině s cetuximabem a 29,0 měsíce ve skupině s bevacizumabem, což není statisticky významný rozdíl (poměr rizik [HR] 0,88; 95% CI 0,77–1,01; $p = 0,8$). Rozdíl mezi biologickými léky nebyl zjištěn ani u PFS (10,5 měsíce u cetuximabu vs. 10,6 měsíce u bevacizumabu; HR 0,95; 95% CI 0,84–1,08; $p = 0,45$) či odpovědi na léčbu (59,6 % u cetuximabu vs. 55,2 % u bevacizumabu; $p = 0,13$).

ximabem a 29,0 měsíce ve skupině s bevacizumabem, což není statisticky významný rozdíl (poměr rizik [HR] 0,88; 95% CI 0,77–1,01; $p = 0,8$). Rozdíl mezi biologickými léky nebyl zjištěn ani u PFS (10,5 měsíce u cetuximabu vs. 10,6 měsíce u bevacizumabu; HR 0,95; 95% CI 0,84–1,08; $p = 0,45$) či odpovědi na léčbu (59,6 % u cetuximabu vs. 55,2 % u bevacizumabu; $p = 0,13$).

Další zjištění

Post hoc analýza podskupin ukázala významně větší přínos cetuximabu v porovnání s bevacizumabem z hlediska OS u pacientů s režimem FOLFOX6 (HR 0,83; 95% CI 0,71–0,98). Co se týče bezpečnosti, nežádoucí příhody vyskytující se nejméně u 10 % pacientů měly v obou skupinách srovnatelnou prevalenci. Rozdíl nebyl zjištěn ve výskytu arteriální trombózy ani v mortalitě v období do 60 dní od zahájení léčby.

Závěr

Tato studie ukázala srovnatelný přínos cetuximabu a bevacizumabu přidaných k režimu FOLFOX6 nebo FOLFIRI v 1. linii léčby mCRC wtKRAS. (zza)

Zdroj: Venook A. P.,
Niedzwiecki D.,
Lenz H. J. et al. Effect of
first-line chemotherapy
combined with cetuximab
or bevacizumab on overall
survival in patients with
KRAS wild-type advanced
or metastatic colorectal
cancer: a randomized
clinical trial. JAMA
2017 Jun 20; 317 (23):
2392–2401, doi: 10.1001/
jama.2017.7105.



Získejte 4 kredity ČLK
za absolvování kurzu

MERCK

PARTNER KURZU



Kolorektální karcinom a cílená terapie



Autor a garant kurzu:



prof. MUDr. **Jindřich Fínek**, Ph.D., MHA
Přednosta, Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň

pr+ Lékaře.cz

Receptor HER2 jako maják – trastuzumab-emtansin je účinný u těžce přeléčených pacientek s karcinomem prsu

Progrese karcinomu prsu při anti-HER2 terapii může být provázena poklesem exprese receptoru HER2 v nádorových buňkách. I tak může tento receptor dál účinně sloužit jako maják k navádění léčiv do nádorových buněk, jak se ukázalo v klinickém hodnocení s trastuzumab-emtansinem podávaným těžce předléčeným pacientkám s karcinomem prsu.

Spojení protilátky a cytotoxického léčiva

Trastuzumab-emtansin (TE) je konjugát cytostatika DM1, které poškozují mikrotubuly, a anti-HER2 protilátky. Výhodnou kombinací těchto dvou součástí léčiva dochází k cílené distribuci cytostatika do buněk, jež exprimují receptory HER2. Díky tomu je výrazně limitováno toxické působení na zdravé tkáně a zároveň maximalizován cytotoxický efekt na nádorové buňky.

Design klinické studie TH₃RESA

Otevřená klinická studie fáze III se zaměřila na léčbu karcinomu prsu s pozitivitou receptorů HER2. Zúčastnily se jí ženy s pokročilým onemocněním, které prodělaly předchozí anti-HER2 léčbu trastuzumabem či lapatinibem v kombinaci s taxany, v rámci níž jejich onemocnění progredovalo. Pacientky byly randomizovány buď k podání TE (3,6 mg/kg i. v. každých 21 dní), nebo k léčbě dle individuálního rozhodnutí ošetřujícího lékaře (chemoterapie, hormonální léčba, anti-HER2 terapie vč. duální blokády receptorů HER2 a také kombinace různých farmakoterapeutických modalit).

Hodnocena byla délka přežití bez progrese onemocnění (PFS) a celkové přežití (OS) nemocných. Následující výsledky pocházejí z druhé plánované interim analýzy.

Potvrzení účinnosti i trastuzumab-emtansinu

Od září 2011 do listopadu 2012 bylo zařazeno 602 nemocných ze 22 zemí, z toho 404 do ramene TE a 198 do druhého ramene. Pacientky měly většinou metastatické onemocnění (97, resp. 94 %), přičemž 10, resp. 14 % nemocných mělo mozkové metastázy. Přibližně u 30 % pacientek v obou ramenech bylo indikováno již > 5 různých léčebných režimů.

Účinnost TE v této skupině těžce předléčených pacientek byla jednoznačně potvrzena. OS i PFS pacientek léčených TE bylo výrazně delší než při léčbě dle individuálního rozhodnutí lékaře (viz tab.).

Výhodný bezpečnostní profil

Nežádoucí příhody stupně ≥ 3 se objevily u 40 % nemocných v rameni TE a u 47 % ve druhém rame-

Tab. – Parametry účinnosti ve studii TH₃RESA

	TE	Volba lékaře	Statistické zhodnocení
Medián OS (měsíce)	22,7	15,8	HR 0,68; 95% CI 0,54–0,85; p = 0,0007
Medián PFS (měsíce)	6,2	3,3	HR 0,53; 95% CI 0,42–0,66; p < 0,0001

ni. Pacientky v rameni TE však byly navíc léčeny déle než pacientky ve druhém rameni (medián 5,22 vs. 2,79 měsíce) a po adjustaci na tyto hodnoty se ukázalo, že léčba TE byla spojena s méně než polovinou nežádoucích příhod stupně ≥ 3 ve srovnání s léčbou dle volby lékaře (123,6 oproti 278,4 příhody na 100 pacientoroků). Závažné nežádoucí příhody byly hlášeny u 25, resp. 22% nemocných.

Mezi nejběžnější nežádoucí příhody intenzity stupně ≥ 3 , jež byly častěji zaznamenány v rameni s léčbou dle rozhodnutí lékaře, patřily průjem, neutropenie a febrilní neutropenie. Ve skupině TE byly častější trombocytopenie a krvácivé komplikace.

Závěr

U pacientek, jež progredovaly na anti-HER2 terapii, představuje trastuzumab-emtansin

účinnou léčebnou možností, která signifikantně prodlužuje přežití nemocných, a to za přijatelné toxicity. Výhodou léčby TE je nepodávání konvenční chemoterapie.

(jam)

Zdroj: Krop I. E., Kim S. B., Martin A. G. et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH₃RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2017 Jun; 18 (6): 743–754, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30313-3.

Triptorelin zmírňuje příznaky dolních cest močových u pacientů s karcinomem prostaty

Mezinárodní observační studie zahrnující téměř 2 tisíce pacientů prokázala zmírnění středně závažných až závažných příznaků dolních cest močových (LUTS) a zlepšení kvality života u mužů s karcinomem prostaty léčených triptorelinem.

Sledované parametry

U pacientů s karcinomem prostaty se často objevují LUTS, které mohou významně snižovat kvalitu života (QoL). U standardní léčby karcinomu prostaty existuje jen málo dat o vlivu na tyto příznaky. Skupinová analýza údajů z národních neintervencionních studií (Alžír, Austrálie, Belgie, Čína, Jižní Korea, Maďarsko a Rumunsko) zkoumala účinnost triptorelinu na zmírnění LUTS podle skóre IPSS (Mezinárodní skóre prostatických symptomů). Primárním sledovaným parametrem byl podíl pacientů se středně těžkými až těžkými LUTS (IPSS > 7) po 48 týdnech léčby. Sekundárními sledovanými parametry bylo celkové IPSS, QoL související s LUTS (otázka 8 v IPSS) a hladina PSA (specifického prostatického antigenu) po 24 a 48 týdnech léčby.

Výsledky

Zařazeno bylo 1 851 pacientů s karcinomem prostaty a LUTS, kteří užívali triptorelin buď v dávce 11,25 mg každých 12 týdnů, nebo 3,75 mg každé 4 týdny. Podíl pacientů s LUTS klesl po 24 týdnech na 75,9 % a po 48 týdnech na 67,2 % (primární sledovaný parametr). Cel-

kový účinek v čase byl statisticky významný ($p < 0,001$). Průměrné skóre QoL související s LUTS se zlepšilo z 3,7 při vstupu do studie na upravený průměr 2,5 po 24 týdnech a 2,1 po 48 týdnech ($p < 0,001$ vs. vstupní hodnota). Rovněž došlo k poklesu průměrné hladiny PSA ze 158,8 ng/ml na 11,5 ng/ml po 24 týdnech a na 16,0 ng/ml po 48 týdnech.

Závěr

I když jde o údaje z observačních studií bez komparátoru, ukázala tato studie významné zmírnění LUTS u pacientů s karcinomem prostaty po 24 a 48 týdnech androgen-deprivační léčby triptorelinem.

(zza)

Zdroj: Gil T., Aoun F., Cabri P. et al. Triptorelin for the relief of lower urinary tract symptoms in men with advanced prostate cancer: results of a prospective, observational, grouped-analysis study. Ther Adv Urol 2017 Jun 21; 9(7): 179–190, doi: 10.1177/1756287217712379.

Pertuzumab v léčbě HER2-pozitivního karcinomu prsu zlepšuje přežití bez známek invazivního onemocnění

Pertuzumab zvyšuje při neoadjuvantním podání míru dosažení kompletní remise v histopatologickém nálezu. Prodlužuje celkové přežití patientek s metastatickým HER2-pozitivním karcinomem prsu, pokud je přidán k trastuzumabu a chemoterapii. Studie publikovaná v prestižním *New England Journal of Medicine* hodnotila jeho přínos u časného stadia HER2-pozitivního karcinomu prsu.

Sledovaná populace a průběh studie

Pacientky s pozitivním nálezem v uzlině nebo vysoce rizikovým karcinomem bez pozitivní uzliny byly randomizovány k podání buď pertuzumabu, nebo placebo přidaného ke standardní adjuvantní chemoterapii a jednoletému podávání trastuzumabu. Posuzováno bylo tříleté přežití bez známek invazivního onemocnění.

Studie se zúčastnilo více než 5 tisíc patientek. 2400 nakonec dostalo k chemoterapii a trastuzumabu pertuzumab a 2405 placebo. 63 % ze všech nemocných mělo onemocnění s pozitivním nálezem v uzlině, 36 % mělo karcinom bez přítomnosti hormonálních receptorů.

Výsledná zjištění

Rekurence onemocnění byla zaznamenána u 7,1 % patientek ve skupině s pertuzumabem a u 8,7 % dostávajících placebo (hazard ratio [HR] 0,81; $p = 0,045$). Odhadovaná míra 3letého přežití bez známek invazivního onemocnění byla 94,1 % u léčených pertuzumabem oproti 93,2 % v placebové skupině. V podskupině ne-

mocných s pozitivní uzlinou činilo 3leté přežití bez známek invazivního onemocnění 92,0 % oproti 90,2 % ve prospěch pertuzumabu (HR 0,77; $p = 0,02$). V podskupině žen bez postižení uzlin bylo sledované 3leté přežití bez invazivity nemoci 97,5 % oproti 98,4 % ve prospěch placebo (HR 1,13; $p = 0,64$).

Závěr

Autoři shrnují, že pertuzumab přidaný k trastuzumabu a chemoterapii významně zlepšil míru přežití bez známek invazivního onemocnění u patientek s HER2-pozitivním operabilním karcinomem prsu.

(eza)

Zdroj: von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E. et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Eng J Med 2017 Jul 13; 377 (2): 122-131, doi: 10.1056/NEJMoa1703643.

CD8+ Tumor infiltruující lymfocyty jako prognostický faktor high-grade serózních karcinomů ovaria

Na imunitní kontrole epitelových ovariálních karcinomů se podílejí cytotoxické CD8+ tumor infiltruující lymfocyty (CD8+ TIL). Skupina vědců sdružených v Ovarian Tumor Tissue Analysis Consortium se zabývala prognostickým významem CD8+ TIL ve vztahu k histotypu nádoru a jiným faktorům.

Metodika studie

V multicentrické observační prospektivní kohortové studii bylo po dobu 24 650 pacientorků sledováno více než 5 500 pacientek, z toho 3 196 s high-grade serózními karcinomy ovaria (HGSOC). Byla provedena imunohistochemická analýza a identifikace CD8+ TIL v epitelové komponentě tumoru. Pacientky byly dle počtu infiltruujících lymfocytů v zorném poli za použití velkého zvětšení (high power field) rozděleny na skupinu s žádnými lymfocyty a skupiny s nízkým (1–2), středním (3–19) a vysokým (≥ 20) počtem lymfocytů. U podskupiny pacientek byla infiltrace CD8+ TIL stanovena také kvantitativně bez rozdělení do kategorií a byl hodnocen vztah mezi infiltrací a přežitím.

Výsledky

Hlavním cílem bylo vyhodnotit celkovou dobu přežití. Finální počet pacientek ve studii dosáhl 5 577, průměrný věk při vstupu do studie činil 58,4 roku (medián 58,2 roku). Mezi hlavními invazivními histotypy byla nejvyšší infiltrace zjištěna u HGSOC. Obsah CD8+ TIL u HGSOC byl zároveň významně spojen s delším celkovým přežitím. Medián přežití byl 2,8 roku u pacientek bez CD8+ TIL a 3,0, 3,8 a 5,1 roku u pacientek s nízkým, středním a vysokým počtem CD8+ TIL (ptrend = $4,2 \times 10^{-16}$). Přítomnost CD8+

TIL byla z hlediska přežití přínosem i u žen s endometroidními a mucinózními karcinomy, ale ne u ostatních histotypů.

U HGSOC byla přítomnost CD8+ TIL příznivým prognostickým faktorem bez ohledu na velikost rezidua po cytoredukci, poskytnuté standardní léčbě nebo mutaci BRCA1 v zárodečné linii. Byla zjištěna téměř lineární závislost mezi logaritmem počtu CD8+ TIL a přežitím. U HGSOC s mutací BRCA2 v zárodečné linii naopak obsah CD8+ TIL s přežitím nesouvisel.

Závěr

Studie ukázala, že obsah CD8+ TIL závisí na histotypu karcinomu. U HGSOC je infiltrace nejvyšší a zároveň se u tohoto karcinomu zvyšuje přežití s rostoucím počtem CD8+ TIL. Porozumění faktorům, které ovlivňují míru infiltrace lymfocyty, by bylo klíčové pro objasnění heterogenity klinických výsledků u těchto karcinomů. (blu)

Zdroj: Ovarian Tumor Tissue Analysis (OTTA) Consortium, Goode E. L., Block M. S. et al. Dose-response association of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and survival time in high-grade serous ovarian cancer. JAMA Oncol 2017 Oct 12, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3290 [Epub ahead of print].



První fixní kombinace

Zásah dvou CINV mechanismů jedinou dávkou
Zajištění účinné pětidenní prevence CINV

Jedna tobolka Dvojitý účinek 5 dní prevence¹⁻⁵

Akynzeo[®]

300 mg/0,5 mg
netupitant/palonosetron

PREVENTION MADE SIMPLE

CINV – chemoterapií
vyvolaná nauzea a zvracení

Literatura: 1. Aapro M et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1328-33. 2. Hesketh et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-46. 3. Gralla RJ et al, Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1333-39. 4. Rojas C et al. Eur J Pharmacol. 2014 Jan 5;722:26-37. 5. Aktuální souhrn údajů o přípravku.

AKYNZEO 300 MG / 0,5 MG: ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **S:** Netupitantum 300 mg a palonosetroni hydrochloridum ekvivalentní 0,5 mg palonosetronum v 1 tobolce. **I:** Přípravek Akynzeo je indikován u dospělých k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na cisplatině a k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. **D:** Jedna tobolka přibližně jednu hodinu před zahájením každého cyklu chemoterapie. Tobolku spolknout celou, s jídlem nebo bez jídla. Doporučeno p.o. dávku dexamethasonu při souběžném podávání přípravku Akynzeo je třeba snížit přibližně o 50 %. Podávání pacientům v konečném stadiu renálního onemocnění vyžadujícím hemodialýzu se nedoporučuje. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. **ZU:** Sledovat pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce, výskyt příznaků podobných serotoninovému syndromu. Je třeba dbát opatrnosti při souběžném používání léčivých přípravků prodloužujících QT interval nebo u pacientů, kteří mají prodloužený QT interval. Akynzeo obsahuje sorbitol a sacharózu, může obsahovat stopy sójového lecitinu. **IT:** Souběžné užití přípravku a induktoru CYP3A4 může vést ke snížení účinnosti. Akynzeo může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, metabolizovaných CYP3A4. Při souběžném podávání přípravku Akynzeo je třeba snížit dávku dexamethasonu, expozice docetaxelu a etoposidu je zvýšena. Je třeba zohlednit potenciální účinky zvýšených plazmatických koncentrací benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4. Podání se silnými inhibitory CYP3A4 (ketokonazol) s opatrností, se silnými induktory CYP3A4 (rifampicin) je třeba se vyhnout. Podání se substrátem UGT2B7 (zidovudin, kys. valproová, morfin) a substráty P-gp (dabigatran, kolchicin, digoxin) s opatrností. **TL:** Ženy ve fertilním věku nesmí být těhotné ani nesmí otěhotnět během léčby přípravkem. U všech žen před menopauzou je nutné před léčbou provést těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby a po dobu 1 měsíce po poslední dávce přerušeno. **MU:** Časté: bolest hlavy, zácpa, únava. **B:** Tobolka 1 × 300 mg / 0,5 mg. Držitel registračního rozhodnutí: Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Irsko. **Datum poslední revize textu SPC:** 21. 9. 2017. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Onkologický speciál vydává

pr  Lékaře.cz

www.prolekare.cz | info@prolekare.cz