

Leden 2017

Prague²⁰¹⁷ ONCO JOURNAL

Odborný onkologický časopis pro mezioborovou spolupráci



Co můžeme očekávat v onkologii v roce 2017

„ Záleží nám na budoucnosti
české onkologie “

„ Aktuální možnosti vzdělávání
mladých onkologů “



**Staráme se
nejen o zdraví,
staráme se
o Váš život.**

**MSD jako vedoucí globální
společnost v oblasti inovativní
zdravotní péče působí v ČR
od roku 1992. Díky svému zaměření
na vědu a výzkum má vedoucí
postavení v léčbě diabetu,
kardiologii, v biologické léčbě,
v léčbě infekčních chorob,
v oblasti vakcín a v péči o zdraví
žen a dětí.**

**Pro informace
o jednotlivých
onemocněních
a aktivitách MSD
navštivte stránky
www.msd.cz**



TAGRISSO[®]
osimertinib

PROKÁZANÁ ÚČINNOST

CÍLENÁ LÉČBA



Výsledky ze studie AURA3¹

- Medián PFS při léčbě TAGRISSO byl 10,1 měsíce, vs. 4,4 měsíce při léčbě platina-pemetrexed (HR = 0,30; 95 % CI: 0,23–0,41; p < 0,001)
- ORR 71 % při léčbě TAGRISSO vs. 31 % při léčbě platina-pemetrexed¹

TAGRISSO je perorální EGFR TKI třetí generace registrovaný pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s prokázanou mutací EGFR T790M^{2,3}

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU TAGRISSO[®]

▼ TENTO LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK PODLÉHÁ DALŠÍMU SLEDOVÁNÍ.

Název přípravku: TAGRISSO 40 mg potahované tablety, TAGRISSO 80 mg potahované tablety. **Složení a léková forma:** jedna tableta obsahuje osimertinibum 40 mg (jako osimertinibi mesilas) nebo osimertinibum 80 mg (jako osimertinibi mesilas). **Dávkování a způsob podání:** doporučená dávka je 80 mg osimertinibu jednou denně. Je možné upravit dávkování z důvodu toxicity: přerušení dávkování a/nebo snížení dávky na 40 mg osimertinibu jednou denně. Použití přípravku TAGRISSO není doporučeno u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. Opatrnost by měla být věnována při léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a terminálním stádiem selhání ledvin. Bezpečnost a účinnost přípravku TAGRISSO nebyla stanovena u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Přípravek TAGRISSO se užívá perorálně. **Indikace:** přípravek TAGRISSO je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinómem plic (NSCLC) s prokázanou mutací T790M receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Třezalka:** tečkování se nesmí užívat souběžně s přípravkem TAGRISSO. **Zvláštní upozornění:** hodnocení stavu mutace: Při zvažování použití přípravku TAGRISSO je důležité stanovit přítomnost mutace T790M EGFR s použitím DNA získané ze vzorku nádorové tkáně nebo cirkulující nádorové DNA (ctDNA) ze vzorku plazmy. **Intersticiální plicní nemoc (ILD):** u pacientů s akutními projevy a/nebo nevyšetřeným zhoršováním respiračních symptomů (např. dušnost, kašel a horečka) je nutné přerušit podávání přípravku TAGRISSO na dobu do vyšetření symptomů. Při potvrzení diagnózy ILD je nutné přípravek TAGRISSO trvale vysadit. **Prodloužení QTc intervalu:** přípravek TAGRISSO se nemá používat u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu. U pacientů s městnavým srdečním selháním, abnormalitami elektrolytů nebo užívajících léčivé přípravky prodlužující QTc interval je nutné provádět pravidelné monitorování EKG a elektrolytů. Při prodloužení QTc intervalu nad 500 ms u nejméně 2 separátních měření EKG se má přípravek vysadit a znovu nasadit v souladu s doporučenou úpravou dávkování. Přípravek TAGRISSO se má trvale vysadit u pacientů, u kterých dojde k prodloužení QTc intervalu v kombinaci s kteroukoli následující komplikací: Torsades de Pointes, polymorfni komorová tachykardie, známky/příznaky závažné arytmie. **Schopnost řídit a obsluhovat stroje:** přípravek TAGRISSO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 pravděpodobně neovlivňují expozici osimertinibu. Silné indukory CYP3A4 (např. fenytoin, rifampicin a karbamazepin) mohou snižovat plazmatické koncentrace osimertinibu, proto by jejich podávání souběžně s přípravkem TAGRISSO mělo být vyloučeno. Středně silné indukory CYP3A4 (např. bosentan, efavirenz, etarvirin, modafinil) mohou též snižovat expozici osimertinibu a mají se používat s opatrností nebo zcela vyloučit. Látky, které modifikují žaludeční pH, mohou být souběžně podávány s přípravkem TAGRISSO bez jakýchkoli omezení. Osimertinib je in vitro kompetitivním inhibitorem transportéru BCRP a může zvýšit expozici substrátů BCRP. Pacienti užívající souběžně s chováním v organismu závislým na BCRP a s úzkým terapeutickým indexem, mají být pečlivě monitorováni na známky změněné tolerance souběžné léčby. Riziko snížení expozice hormonálním antikoncepčním látkám nelze vyloučit. **Těhotenství a kojení:** ženy ve fertilním věku mají být poučeny, že v průběhu léčby nesmí otěhotnět. Ženy i muži mají být poučeni, aby používali účinnou antikoncepci v předepsaném období po ukončení léčby. Přípravek TAGRISSO se nemá podávat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytné. Kojení má být po dobu léčby přípravkem TAGRISSO přerušeno. **Nežádoucí účinky:** většina nežádoucích účinků byla intenzitě stupně 1 nebo 2. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou průjem a vyrážka. Další hlášené nežádoucí účinky: stomatitida, suchá kůže, paronychie, pruritus a intersticiální plicní nemoc. Laboratorní vyšetření prokázala (bez hlášení nežádoucích příhod) snížení počtu trombocytů, snížení počtu leukocytů a snížení počtu neutrofilů. **Uchovávání:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, Gärttunavägen, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/16/1086/001-004 **Datum revize textu SPC:** 15. 9. 2016 **Referenční číslo dokumentu:** 15092016AP1

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis a přípravek zatím není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, pečlivě prostudujte souhrn údajů o přípravku, který naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, Jinonice, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

© AstraZeneca 2016

Registrovaná ochranná známka TAGRISSO je majetkem AstraZeneca plc.

REFERENCE:

1. T. S. Mok, Y.-L. Wu, M.-J. Ahn et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. NEJM 2016, DOI: 10.1056/NEJMoa1612674.
2. SPC Tagrisso
3. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. Cancer Discov. 2014; 4:1046–1061.

AstraZeneca



„8. pražské mezioborové onkologické kolokvium“

25. – 27. leden 2017

Clarion Congress Hotel Prague ****
Freyova 33, Praha 9, Česká republika

Lékaři a sestry různých oborů
společně proti zhoubným nádorům.

Vydavatel PragueONCO Journal 2017:
We Make Media, s. r. o.

Jednatelka:
MUDr. Ivana Kaderková

Adresa:
Orlická 2176/9, 130 00 Praha 3
Tel.: +420 778 476 475
e-mail: info@wemakemedia.cz
www.wemakemedia.cz

Redakce:
redakce@wemakemedia.cz

Zlom a grafická úprava:
We Make Media, s. r. o.

Redakce nezodpovídá za obsah
zveřejněné inzerce a reklamy.

ISBN: 978-80-87339-26-8



we make media

Obsah:

Editorial	
L. Petruželka	6
Úvodník	
B. Konopásek	11
Úvodní slovo	
P. Tesařová	12
Curriculum vitae zahraničních účastníků PragueONCO 2017	14

Články

Global reach of geriatric oncology: a report from the 16 th SIOG Congress	
L. Jocaille	27
Onco Update Europe	
P. Tesařová	31
Subkutánne vs. intravenózne podanie trastuzumabu z pohľadu onkologa	
M. Wagnerová, H. Garanová	33
Komentář k aktuálně publikovaným výsledkům interim analýz studií s lipegfilgrastimem v oblasti profylaxe febrilní neutropenie v onkologii	
L. Holubec, J. Polívka, L. Lisnerová, M. Šafanda	43





„8. pražské mezioborové onkologické kolokvium“

25. – 27. leden 2017

Clarion Congress Hotel Prague ****
Freyova 33, Praha 9, Česká republika

Lékaři a sestry různých oborů
společně proti zhoubným nádorům.

Prezident kolokvia:

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

Vědecký sekretář:

doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Organizační výbor:

MUDr. Alexandra Aschermannová
MUDr. Jaroslava Barkmanová
prof. MUDr. David Cibula, CSc.
prof. MUDr. Jan Daneš, CSc.
doc. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.
prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc.
doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.
prim. MUDr. Ivana Krajsová, MBA
doc. MUDr. Eva Králíková, CSc.
prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.
doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.
MUDr. Josef Mališ
prof. MUDr. Jiří Mazánek, DrSc.
prof. MUDr. Pavel Pařko, DrSc.
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.
Mgr. Soňa Šatová
PhDr. Dagmar Škochová, MBA
doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
Bc. Michaela Tůmová
prim. MUDr. Jiří Votruba
doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

Imatinib mesylat (GLIVEC) – první cílená léčba
s prokázaným přínosem v prodloužení celkového
přežití u pacientů s GIST

I. Kocáková

49

Co je nového ve výzkumu nikotinu a tabáku?

A. Pánková, E. Králíková

55

Organizace onkologické péče v kraji Vysočina
– co máme a co potřebujeme... z pohledu onkologa
v běžné klinické praxi

V. Benešová

59

Aktuální možnosti vzdělávání mladých onkologů
– specializované programy doma i v zahraničí

T. Svoboda

63

Mladí onkologové signalizují: předatestační příprava
si zaslouží reformu

J. Šedo

69

Je model onkologické péče v Pardubickém kraji ideální?

I. Kolářová, J. Vaňásek

77

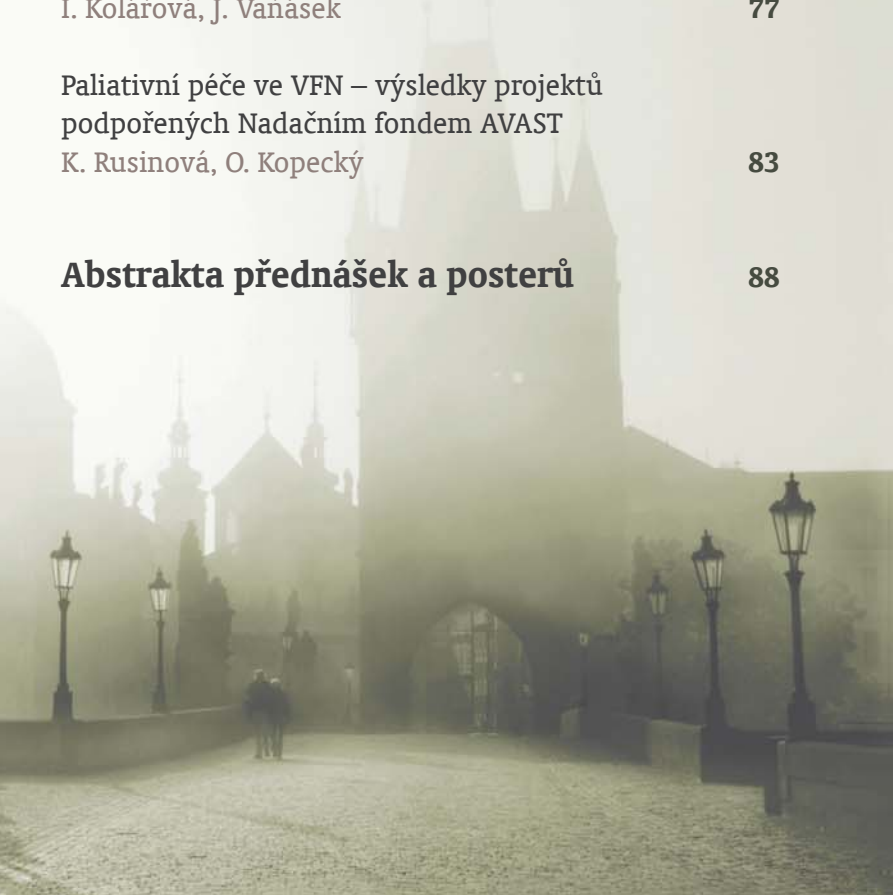
Paliativní péče ve VFN – výsledky projektů
podpořených Nadačním fondem AVAST

K. Rusinová, O. Kopecký

83

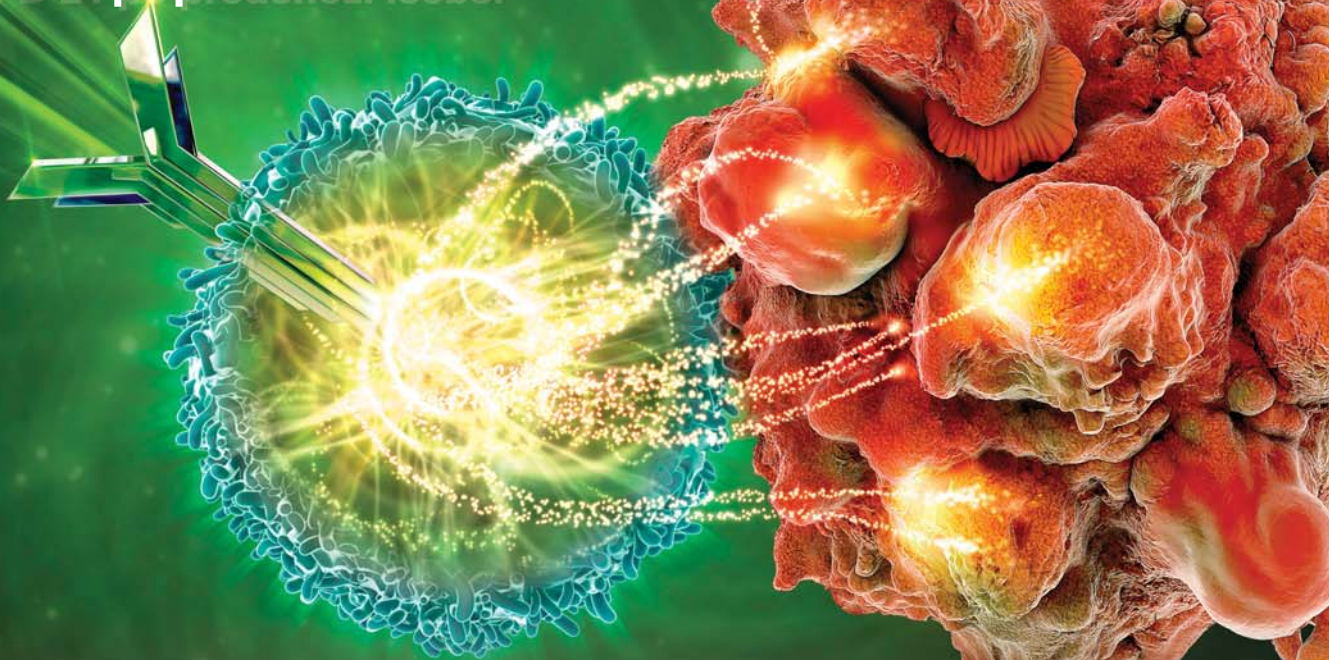
Abstrakta přednášek a posterů

88



KEYTRUDA

je indikována v dospělých pacientů v monoterapii k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu a pokročilého nebo metastazujícího NSCLC* s pozitivní expresí PD-L1 po předchozí léčbě.¹



Zkrácená informace o léčivém přípravku. KEYTRUDA 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Léková forma: Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** *Léčivá látka:* Pembrolizumabum. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu histidinu. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. Přípravek KEYTRUDA je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, být rovněž léčeni terapií schválenou při těchto mutacích. * **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA je 2 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Přípravek nesmí být podán jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce. Léčba probíhá do progresu nemoci nebo do vzniku nepříjemné toxicity. Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresu nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresu nepotvrdí. **Zvláštní upozornění:** Pacienti s NSCLC musí být při léčbě vybráni na základě exprese PD-L1 nádorovými buňkami potvrzené validovaným testem. * **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit: při toxicitě stupně 4 kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty substitucí hormonů; pokud během 12 týdnů nelze snížit dávku kortikosteroidů na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den; pokud se toxicita související s léčbou během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA nesníží na stupeň 0 - 1; pokud se podruhé objeví jakákoli příhoda závažnosti stupně ≥ 3 ; při pneumonitidě stupně 3 nebo 4, nebo recidivující stupně 2; kolitidě stupně 4; nefritidě stupně ≥ 3 s kreatininem ≥ 3 násobku ULN; hepatitidě stupně ≥ 3 s AST nebo ALT > 5 násobek ULN nebo celkovým bilirubinem > 3 násobek ULN; v případě jaterních metastáz se zvýšením AST nebo ALT stupně 2 při zahájení léčby pak v případě, že AST nebo ALT stoupne o $\geq 50\%$ a trvá ≥ 1 týden; reakci spojené s infuzí stupně 3 nebo 4. **Přípravek KEYTRUDA je nutno dočasně vysadit** (než se nežádoucí účinky zlepší na stupeň 0 - 1): při pneumonitidě stupně 2; kolitidě stupně 2 nebo 3; nefritidě stupně 2 s kreatininem $> 1,5$ až ≤ 3 násobek ULN; symptomatické hypofyztidě; diabetu typu 1 s hyperglykemií stupně > 3 nebo spojeného s ketoacidózou; hypertyreóze stupně ≥ 3 ; hepatitidě stupně 2 s AST nebo ALT > 3 až 5násobek ULN nebo celkovým bilirubin $> 1,5$ až 3násobek ULN. Přípravek má být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce, pokud nežádoucí účinek zůstává na stupni ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu klíčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté* ($\geq 1/10$): průjem, nauzea, vyrážka, pruritus, artralgie, únava. *Časté* ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): anémie, hypertyreóza, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrať, dysgeuzie, suché oko, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, břišní bolest, zácpa, suchá ústa, těžké kožní reakce, vitiligo, akneiformní dermatitida, suchá kůže, erytém, ekzém, myozitida, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, artritida, edém, astenie, pyrexie, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zvýšená AST, ALT, ALP zvýšený kreatinin, reakce spojené s infuzí. Pro podrobnější informace viz SPC přípravku. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Uchovávání:** V chladničce (2 °C - 8 °C). Rekonstituovaný roztok má být použit okamžitě, maximálně však do 24 hodin od naředění. Až 6 hodin z tohoto 24 hodinového limitu je možné přípravek uchovávat při pokojové teplotě (≤ 25 °C). **Balení:** 15ml injekční lahvička a 50 mg pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001. **Datum poslední revize textu:** 18.8.2016. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Úhrada zatím nebyla stanovena.

Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

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

Reference: 1. SPC přípravku Keytruda, 2016.
* NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic



▼ prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.



Co můžeme očekávat v onkologii v roce 2017

Hormonální léčba... zpátky ke kořenům

6

„Budoucnost světa by možná byla v lepších rukou, kdybychom zapomněli na objevování nových věcí a soustředili se na znovuodhalování minulosti.“ (*Marlo Morgan: Poselství od protinožců*)

Hormonální léčba (HT) je nejstarší a nejbezpečnější klinicky ověřená cílená systémová léčba používaná v léčbě karcinomů prostaty a prsu, působící zablokováním účinku pohlavních hormonů, které samy mohou podporovat růst nádoru. Z klinického pohledu byla postupem času hormonální léčba některými onkology zařazena mezi neopominutelné, ale z hlediska dalšího rozvoje již „spící“ systémové modality. Opak je pravdou – poslední roky jsou ve znamení významných inovací v klinickém využití této ne „spící“, ale „oživlé“ modality. V léčbě karcinomů prostaty dochází k zavádění nových hormonálních léků, kterými je možné úspěšně léčit nemocné při selhání dříve používané terapie a kde nebylo jiné východisko než nasazení chemoterapie. Jedná o nové léky ovlivňující hormonální signalizační osu u kastročně rezistentního onemocnění. V roce 2017 lze u karcinomů očekávat širší využití enzalutamidu a abirateronu před nasazením chemoterapie. Letošní rok bude z hlediska hormonálně dependentních karcinomů prsu průlomový pro očekávané širší klinické využití inovativních postupů. Na rozdíl od hormonální léčby karcinomů prostaty se nejedná o nové léky, ovlivňující hormonální signální osu, ale o kombinaci stávající hormonální léčby s léky cíleně zasahující struktury, které jsou svojí aktivací zodpovědné za selhání hormonální léčby. V návaznosti

na everolimem (BOLERO-2) zahájenou éru bylo přesvědčivě doloženo, že kombinací hormonální léčby s dalšími novými terčovými léky lze významně oddálit selhání (vznik rezistence) HT a významně tak prodloužit období bez dalšího růstu nádoru bez nutnosti zahajovat chemoterapii.





Inovace hormonální léčby karcinomu prsu, umožňující oddálení neodvratného vzniku rezistence k hormonální léčbě zablokováním „vedlejších“ signálních cest novými terčovými léky, se neobejde bez klinických otázek vyžadujících řešení.

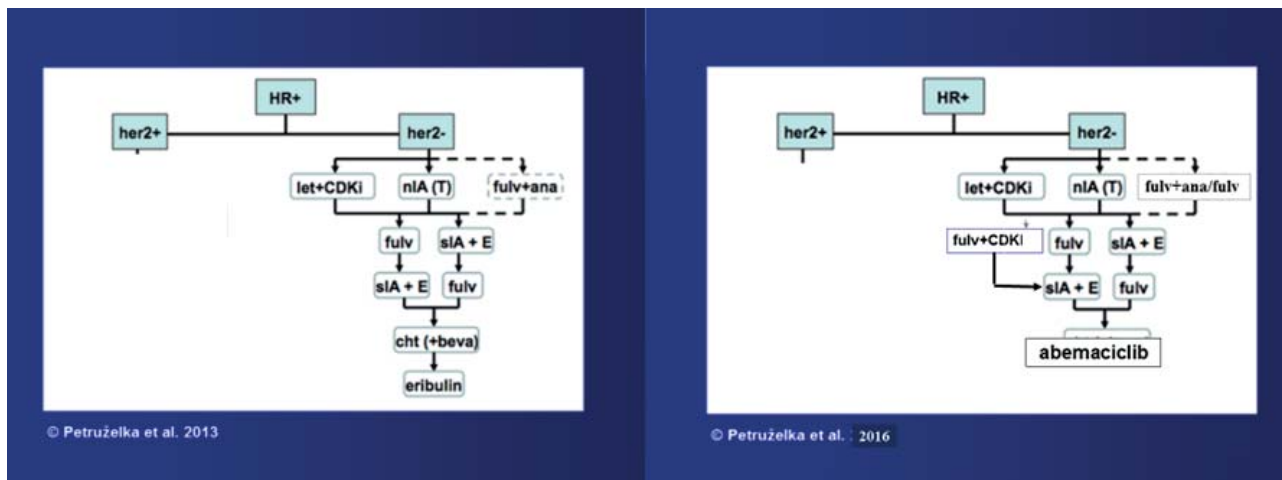
- Jak neúčinněji oddálit nebo „opravit“ získanou rezistenci a získat čas k dalšímu odkladu chemoterapie.
 - Jaká je optimální kombinace „starých“ hormonálních léků s novými lékovými molekulami.
 - Jaká je optimální sekvence „nových“ kombinací.
 - Ve kterých klinických situacích není potřeba inovací.
- Lze identifikovat a klinicky využít blokádu dalších dosud nepopsaných signálních struktur mimo estrogení osu.
- Jak postupovat při volbě chemoterapie po selhání HT při indolentním průběhu choroby.

Pro hormonálně dependentní HER-2 independentní karcinomy prsu je a bude hormonální léčba základní systémovou léčebnou modalitou a není představitelné její vynechání z léčebného algoritmu. Přibližně 75 % karcinomů prsu se zvýšenou expresí estrogenových (ER) anebo progesteronových receptorů (PgR) je diagnostikováno u postmenopauzálních žen. U premenopauzálních žen je zastoupení hormonálně dependentních karcinomů prsu nižší, kolem 55 %. Pro onkologii bylo převratnou a ve své době nedoceněnou klíčovou událostí klinické uplatnění tamoxifenu s cílenou účinností pouze u hormonálně dependentních karcinomů prsu. Zvýšeně exprimovaný estrogenový receptor (ER) je klíčovým „driverem“ nádorového růstu u ER pozitivních karcinomů prsu. ER je primárně nukleární protein, který po aktivaci estrogeny působí jako ligand-dependentní transkripční faktor a vede k expresi řady genů, které ovlivňují přežívání nádorových buněk, proliferativní aktivitu a progresi hormonálně dependentního nádoru. Klinická aplikace tamoxifenu byla první cíleně podávanou terapií blokující definovanou a histochemicky identifikovanou terčovou strukturu (ER). Skutečná éra tzv. cílené (terčové) léčby začala v době přechodu celého genomu nádorové buňky a identifikací klíčových struktur přenosu maligního signálu v nádorové buňce a nádorovém stromatu. Dalšími mezníky vývoje hormonální léčby bylo zavedení selektivních inhibitorů aromatáz a posledním inovativním hormonálním agens je fulvestrant, působící přímou degradací hormonálních receptorů. Přes veškeré pokroky při standardní léčbě dochází až u 20 % nemocných s časným stadiem onemocnění k relapsu choroby. U metastazujícího onemocnění se u všech nemocných

v různém časovém horizontu rozvine trvalá rezistence k hormonální léčbě. Další rozšíření léčebného armamentaria hormonální léčby je zatím nereálné (pozn.: na rozdíl od hormonálně dependentních karcinomů prostaty), a tak další přelomovou událostí bylo zavedení everolimu, který v kombinaci s hormonální léčbou vede k překonání (oddálení) rezistence. Probíhající výzkum významně přispěl k identifikaci nových mechanismů rezistence, způsobujících na estrogenech nezávislý růst nádorových buněk exprimujících estrogení receptory jako následek genetických a epigenetických alterací. Patří mezi ně získané mutace ER-alfa (ESR1), rozvíjející se při estrogení deprivaci; konstitutivní aktivace cyklin-dependentních kináz (CDK) 4 a 6; zkřížená komunikace mezi ER a receptory pro růstové faktory především HER2 rodiny, aktivované signální cesty pro fibroblastový růstový faktor (FGFR); aktivace signální cest PI3K/Akt/mTOR, epigenetické modifikace histon deacetyláz (HDAC), interakce s nádorovým mikroprostředím a imunitní odpověď hostitele. PI3K/Akt/mTOR je kardinální cestou signální transdukce a získaná hormonální rezistence je často spojena s upregulací PI3K signální cesty. Funkční mutace alfa katalytické podjednotky PI3 kinázy (PIK3CA) se objevuje u 30–40 % rezistentních nádorů a je nejčastější molekulární abnormalitou u ER dependentních karcinomů prsu. Nové cesty k zvýšení účinnosti hormonální léčby nejsou ve vývoji agens ovlivňujících estrogení osu, ale v inhibici zmíněných mechanismů rezistence. V reálné současnosti je pro léčbu metastazujícího HR dependentního onemocnění v klinickém využití mTOR inhibitor – everolimus a ke klinickému použití jsou k dispozici připraveny CDK4/6 inhibitory – palbociclib a ribociclib. Na rozdíl od konvenční hormonální léčby je kritickým aspektem inovativní léčby toxicita, která není obvyklá při samostatné léčbě hormonální; v případě everolimu se jedná o stomatitidu a u palbociclibu a ribociclibu o neutropenii. S novými poznatky o mechanismech rezistence k hormonální léčbě se objevuje celá řada dalších terapeutických možností, jak rezistenci překonat a zvýšit podíl objektivních léčebných odpovědí, prodloužení trvání léčebné odpovědi s očekáváním ovlivnění doby přežití. Mezi cílenou léčbu k překonání (oddálení) rezistence patří v klinice již delší dobu používaný mTOR inhibitor (everolimus), PI3K inhibitory (buparlisib, alpelisib a taselisib), CDK4/6 inhibitory (palbociclib, ribociclib a abemaciclib), HDAC inhibitor (entinostat), FGFR inhibitory (dovitinib a lucitinib) a IGFR inhibitory. U pokročilého onemocnění jsou další možnosti inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce s již prokázanou aktivitou u jiných typů solidních nádorů, které mohou zvyšovat



Obrázek č. 1: HRpos/HER2neg MBC rok 2013 po roce 2016



Použité zkratky: HR+ – hormonálně dependentní, HER2+ – HER2 dependentní, HER2- – HER2 independentní, let – letrozol, Nia – nesteroidní inhibitor aromatázy, T – tamoxifen, fulv – fulvestrant, ana – anastrozol, sIA – steroidní inhibitor aromatázy, E – everolimus, CDKi, CDK4/6 inhibitory – ribociclib a palbociclib

8

Zdroj: Petruželka, Bielčíková, Matějů 2016

léčebný efekt při odblokování hormonální reakce. Porozumění novým mechanismům vyžaduje návrat ke kořenům hormonální léčby.

S přibývajícím množstvím možností výběru hormonální léčby včetně blokace (oddálení) hormonální rezistence je možná řada variant při sekvenčním podání. Léčebná doporučení by měla vycházet z typu adjuvantní léčby, délky intervalu bez známek onemocnění DFS a rozsahu recidivy onemocnění. Specifická hormonální léčba může být znovu použita, pokud se recidiva objeví po době delší než 12 měsíců po ukončení léčby. Cílem rozhodovacího procesu je vybrat tu nejlepší variantu pro každého pacienta s respektováním účinnosti, ale též profilu nežádoucích účinků. Sekvence hormonální léčby má svá klinická pravidla, a pokud nedochází k rychlé viscerální progresi, není důvod ke změně modality na chemoterapii. Při indolentním průběhu onemocnění není nutná při vzniku hormonální rezistence radikální kombinovaná chemoterapie a je spíše upřednostňována monoterapie. To se týká postižení jednoho systému nebo orgánu, zejména pak při kostním postižení. U nepředlčených nemocných HER2 negativních je pak možnou první volbou monoterapie taxany, kaptopitabinem nebo vinorelbinem a při dobré spolupráci je

použitelná p.o. forma podání. Otázka nalezení optimální sekvence léčby metastatického karcinomu prsu stále zůstává otevřená, přičemž současná a budoucí paleta měnících se možností je na obrázcích (pozn. jedná se o virtuální algoritmy nezávislé na stavu registrace a úhrady).

Záplava nových informací v onkologii vyžaduje rychlé analytické myšlení vylučující informace povrchní a zavádějící. Je nutné též zabránit předpojatosti nové informace (recency bias), nové informaci přiřadíme větší význam než informacím starším jen proto, že je nová. Inovace léčebných algoritmů není jednoduchým úkolem a všechny klinické scénáře není možné obsáhnout do léčebných doporučení, která slouží spíše jako vodič pro rozhodovací proces.

Není pravda, že „v jednotě je síla“: síla je v pluralitě, v mnohosti názorů a ve víře, že si lidé dokážou vybrat ten správný. Na nastávajícím pražském kolokviu PragueONCO 2017 bude prostoru pro diskuzi více než dost.

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK VFN a ÚVN, ÚRO FNB, Praha
e-mail: lubos.petruzelka@vfn.cz

Pacientům s mCRPC

Xofigo[®] prodlužuje celkové přežití cílenou léčbou kostních metastáz¹

Xofigo[®] vs. placebo:

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

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

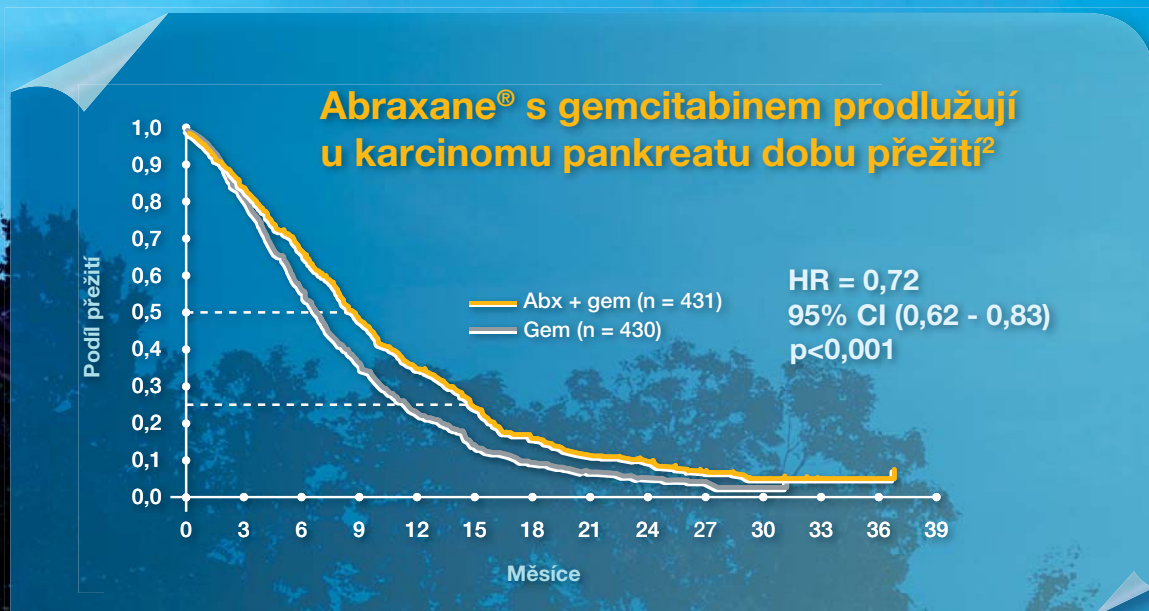
Reference:

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

Zkrácený souhrn údajů o přípravku Xofigo[®]

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Název léčivého přípravku:** Xofigo 1100* kBq/ml injekční roztok. **Složení:** Jeden ml roztoku obsahuje radium-223 dichloridum 1100 kBq (radium-223 dichlorid, radium Ra 223 dichloride), což odpovídá radium-223 0,58* ng k referenčnímu datu. Jedna injekční lahvička obsahuje 6 ml roztoku (radium-223 dichloridum 6,6* MBq k referenčnímu datu). **Indikace:** Přípravek Xofigo je indikován k léčbě dospělých mužů s kastrací rezistentním karcinomem prostaty, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz. Přípravek Xofigo by měl být podáván pouze osobami oprávněnými k zacházení s radiofarmaky v určených klinických podmínkách. **Kontraindikace:** Pro podání přípravku Xofigo neexistují žádné známé kontraindikace. **Klinicky významná varování a upozornění pro použití:** *Suprese kostní dřeně:* U pacientů léčených přípravkem Xofigo byla hlášena suprese kostní dřeně, konkrétně trombocytopenie, neutropenie, leukopenie a pancytopenie. Proto musí být na počátku léčby a před každou dávkou přípravku Xofigo provedeno hematologické vyšetření pacientů. Pokud nedojde k obnově hodnoty absolutního počtu neutrofilů (ANC) a hemoglobinu během 6 týdnů po posledním podání přípravku Xofigo i přes podávanou standardní péči, měla by další léčba přípravkem Xofigo pokračovat pouze po pečlivém vyhodnocení poměru přínos/riziko. Pacienti s prokázaným ohrožením rezervy kostní dřeně, např. po předchozí cytotoxické chemoterapii a/nebo ozařování (EBRT) nebo pacienti s karcinomem prostaty s pokročilou difúzní infiltrací kostí (EOD4; „superscan“), by měli být léčeni s opatrností, protože u nich byla pozorována zvýšená incidence hematologických nežádoucích účinků jako je neutropenie a trombocytopenie. Omezené dostupné údaje ukazují, že pacienti dostávající chemoterapii po léčbě přípravkem Xofigo měli ve srovnání s pacienty léčených chemoterapií po podávání placeba podobný hematologický profil. *Crohnova choroba a ulcerózní kolitida:* Vzhledem k tomu, že se přípravek Xofigo vylučuje stolici, může radiace způsobit zhoršení akutního zánětlivého střevního onemocnění, proto pacientům s akutním zánětlivým onemocněním střev by měl být přípravek Xofigo podán pouze po pečlivém vyhodnocení poměru přínos/riziko. *Komprese míchy:* U pacientů s neléčenou hrozcí nebo přítomnou kompresí míchy by měla být léčba pomocí standardní péče, jak je klinicky indikována, dokončena před zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Xofigo. *Fraktury kostí:* U pacientů s frakturami kostí by měla být před zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Xofigo provedena ortopedická stabilizace fraktur. *Osteonekróza čelisti:* U pacientů léčených bisfosfonáty a přípravkem Xofigo nelze vyloučit zvýšené riziko vzniku osteonekrózy čelisti. Ve studii fáze III byly u 0,67 % pacientů (4/600) v rameni přípravku Xofigo ve srovnání s 0,33 % (1/301) pacientů v rameni placeba hlášeny

případy osteonekrózy čelisti. Avšak všichni pacienti s osteonekrózou čelisti dostávali před nebo v průběhu léčby bisfosfonáty a předchozí chemoterapii. *Sekundární maligní nádory:* Přípravek Xofigo přispívá k celkové dlouhodobé kumulativní radiační expozici u pacienta, která může být spojena se zvýšeným rizikem rakoviny a vrozených defektů. Zejména může být zvýšené riziko osteosarkomu, myelodysplastického syndromu a leukémie. V klinických studiích při sledování po dobu až tří let nebyly hlášeny žádné případy rakoviny vyvolané přípravkem Xofigo. *Pomocné látky se známým účinkem:* V závislosti na podaném objemu může tento léčivý přípravek obsahovat až 2,35 mmol (54 mg) sodíku v jedné dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky (≥ 10 %) u pacientů léčených přípravkem Xofigo byly průjem, nevolnost, zvracení a trombocytopenie. Nejzávažnější nežádoucí účinky byly trombocytopenie a neutropenie. Protože nemůže být vyloučena interakce s vápníkem a fosfáty, podávání přípravků s těmito látkami a/nebo vitamínem D by mělo být několik dnů před zahájením léčby přípravkem Xofigo přerušeno. Souběžná chemoterapie s přípravkem Xofigo může mít aditivní účinky na supresi kostní dřeně. Úplnou informaci o bezpečnosti přípravku naleznete v SPC přípravku. **Interakce:** Protože nemůže být vyloučena interakce s vápníkem a fosfáty, podávání přípravků s těmito látkami a/nebo vitamínem D by mělo být několik dnů před zahájením léčby přípravkem Xofigo přerušeno. **Léková forma:** Injekční roztok. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Xofigo je podáván v dávce o aktivitě 55* kBq na kilogram tělesné hmotnosti ve 4 týdenních intervalech. Je podáváno 6 injekcí přípravku Xofigo. Přípravek Xofigo je určen pro intravenózní podání. Musí být podán pomalou injekcí (obvykle do 1 minuty). Intravenózní sonda nebo kanyla musí být před a po aplikaci injekce přípravku Xofigo propláchnuta isotonickým roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) určeným pro injekční podání. **Klinicky významná možnost vzniku závislosti na léku:** Není známo, že by přípravek Xofigo vyvolával závislost na léku. **Odkaz na speciální skupiny pacientů:** Přípravek Xofigo není indikován u žen. Přípravek Xofigo nemá být používán u žen, které jsou nebo mohou být těhotné nebo u kojících žen. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Manipulace s přípravkem Xofigo by měla být prováděna tak, aby odpovídala jak požadavkům na radiační bezpečnost, tak požadavkům na farmaceutickou kvalitu. Příjem, uchování, používání, manipulace a likvidace radiofarmak podléhají předpisům a/nebo příslušným povolením kompetentního úředního orgánu a měla být přijímána, používána a podávána pouze oprávněnými osobami v určených klinických podmínkách. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/13/873/001. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchování přípravku Xofigo by mělo být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky. **Poslední revize SPC:** 11. 4. 2016. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER, s. r. o., Bayer Pharma, Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika, tel.: 266 101 111, fax: 266 101 957. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. *Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku. L.CZ.MKT.SM.06.2016.0334



1 SPC Abraxane[®]

2 Von Hoff DD, et al. N Engl J Med. 2013

Pro více nezapomenutelných chvil

U pacientů s adenokarcinomem slinivky břišní Abraxane[®] v kombinaci s gemcitabinem signifikantně prodlužuje dobu celkového přežití i přežití bez progresu oproti samotnému gemcitabinu. Může ale způsobovat myelosupresi a periferní neuropatii, které jsou rychle reverzibilní.²

ABRAXANE – základní informace o léčivém přípravku

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC):

Složení: 1 injekční lahvička obsahuje 100 nebo 250 mg paclitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin. **Indikace:** Monoterapie: léčba metastazujícího karcinomu prsu u dospělých pacientů, u kterých selhala první linie léčby metastazujícího onemocnění, a pro pacienty, pro něž není standardní léčba obsahující antracykliny indikována. Kombinace s gemcitabinem: léčba první linie dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu. Kombinaci s karboplatinou: léčba první linie nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých pacientů, kteří nejsou kandidáty na potenciálně kurativní chirurgický zákrok a nebo radiační terapii. **Dávkování:** Karcinom prsu: 260 mg/m² nitrožilně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Karcinom pankreatu: 125 mg/m² nitrožilně po dobu 30 minut 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Laktace. Počet neutrofilů před léčbou < 1 500 buněk/mm³. **Hlavní nežádoucí účinky:** neutropenie, periferní neuropatie, artralgie/myalgie a gastrointestinální poruchy. **Zvláštní skupiny pacientů:** Dětská populace (0–17 let): Nejsou dostupné žádné údaje. Starší pacienti: Pro pacienty starší 65 let není doporučeno žádné další snížení dávkování kromě toho, které platí pro všechny pacienty. **Upozornění:** Vzácně byl hlášen výskyt těžkých hypersenzitivních reakcí, včetně velmi vzácných anafylaktických reakcí s fatálním průběhem. Při léčbě přípravkem Abraxane se často vyskytuje senzorická neuropatie, ale výskyt závažných symptomů je méně častý. U 5 % pacientů s neutropenií nebo bez neutropenie, kterým byl podáván přípravek Abraxane v kombinaci s gemcitabinem, byla hlášena sepsa. **Těhotenství:** Ženy ve fertilním věku by měly během léčby a ještě 1 měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Mužům se doporučuje nepočít dítě během léčby a ne dříve než šest měsíců po ukončení léčby. Abraxane nesmí být užíván v těhotenství a ženami v plodném věku, které nepoužívají účinné antikoncepční metody, s výjimkou případů, kdy klinický stav matky vyžaduje léčbu paclitaxelem. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Celgene Europe Limited, 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge UB11 1DB, Velká Británie. Registrační čísla: EU/1/07/428/001, EU/1/07/428/002 **Datum poslední revize:** 28.7.2015 Interní identifikace materiálu: 2016-MD-013-CZ. Hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pro léčbu karcinomu pankreatu a plic pouze na základě schválení revizním lékařem. Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. **Adresa obchodního zastoupení:** Celgene s.r.o., Novodvorská 994/138, Praha 4, 142 00.

Kontakty pro nahlášení závažných nežádoucích účinků spojených s léčbou: www.celgene.eu/czech_republic.asp.

▼ doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.



Zodpovědnost

... „Lidé zapomněli na tuto pravdu,“ řekla liška.
„Ale ty na ni nesmíš zapomenout. Jsi zodpovědný
za svou růži ...“

Malý princ – Antoine de Saint-Exupery

Vystudovali jsme medicínu a v staroslavné aule jsme obdrželi diplom, že jsme doktoři veškerého lékařství. A pak s námi čas zamával a stali jsme se zodpovědnými za pacientovu kůži, jeho žlázy s vnitřní sekrecí, za jeho klouby, oči, uši. Na jedné přednášce jsem vyslechl kauzistiku o karcinomu mléčné žlázy u muže. Byl odeslán z interního oddělení se zprávou, kde bylo popsáno velmi pečlivě a podrobně jeho EKG, jeho poslech se srdečními ozvami a naznačenými šelesty. Předpokládám, že vyšetření proběhlo s odloženými svršky a přesto byl výrazný nález na hrudníku nepopsán a přenechán specialistovi. Před časem jsem obdržel propouštěcí zprávu z nefrologie. Pacientka trpěla dvěma nádorovými chorobami, její syn zemřel na nádor, sestra zemřela na nádor, bratr zemřel na nádor, ale ve zprávě jsem našel zaznamenáno, že rodinná anamnéza je bezvýznamná. Nikdo z nich přeci netrpěl nemocí ledvin!

Vývoj medicíny postupuje rychle dopředu a je poznamenán nezbytnou atomizací. V onkologii tento fenomén není tak znatelný. Přesto bychom si přáli, aby onkolog cítil veškerou odpovědnost za onkologického pacienta, nikoliv pouze za jeho nádor. Věty, jako: „Jste mimo možnosti onkologické léčby.“ „Již se obracejte pouze na vašeho praktického lékaře.“ „Zde již končíme.“ „Najděte si nějakou léčebnu, nebo hospic.“ a podobně, nepovažuje-

me za dobré, i když mohou být plně pravdivé. Sdělování pravdy si někteří doktoři nevysvětlují dobře a zapomínají na nezbytnou empatii. Filozofie neopuštění pacienta není vždy realizovatelná, ale měla by být mezi našimi ideály.

PragueONCO je setkáním českých i zahraničních onkologů, které se koná na počátku každého roku, letos již poosmé. O kvalitu, především tu odbornou, se musí starat nejen její odborný garant, vědecký a organizační výbor, přednášející, řada redaktorů, technických pracovníků a dalších. Všem bychom rádi poděkovali. Dále jde o aktivní řečníky (domácí i zahraniční) a vlastně o všechny, kdo se budou účastnit této konference. Těm též děkujeme. Konference se stává naší růží, květinou, která si žádá naší péči. Musíme ji pečlivě zalévat, okopávat, zastříhávat, zbavovat nadbytečných trnů. **Jsmo za ni zodpovědní!**

doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.
Onkologická klinika 1. LF a VFN, Praha
e-mail: bkonop@vfn.cz



▼ doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.



Záleží nám na budoucnosti české onkologie

12

V posledních dnech měsíce ledna 2017 proběhne v Praze už osmý ročník PragueONCO. Naše konference velmi rychle dohonila své starší české předchůdce, jak v počtu účastníků, tak i odborných výstupech. Mohli bychom tedy být spokojeni, ale nejsme. Radujeme se, že k nám přijíždějí významní zahraniční řečníci, ale slyšíme, že část našich kolegů nemůže získané informace prakticky využít. Jsme rádi, že přivádíme na jedno místo odborníky z různých medicínských disciplín, aby sladili svůj pohled na společnou problematiku, ale slyšíme, že skutečná multidisciplinární spolupráce u nás zdaleka nefunguje. Zveme výzkumníky v oblasti onkologie, aby prezentovali svoje výsledky, a slyšíme o všech překážkách, komplikujících onkologický výzkum. Snažíme se do přípravy a prezentací zapojit mladší onkology a slyšíme stesky na jejich malé uplatnění pod pokličkou rigidních byrokratických struktur. Pořádáme edukační kurz pro onkologické sestry a nemáme jistotu, že našich nejbližších spolupracovníků do příštího ročníku zase zásadně neubude. Věnujeme se také pravidelnému vzdělávání pacientů, které snad přispělo k posunu náplně činnosti patientských organizací směrem k nemocným právě zápasícím s malignitou, a s obavami pozorujeme, jak jsou patientská uskupení málo chráněná před zneužitím. Je smutné, že zhoubná onemocnění prodávají průměrnou kosmetiku, tuctové oblečení a potravinové doplňky nejistého významu. Řadu z těchto problémů neumíme, nebo nemůžeme řešit. Měli bychom ale opustit zbytečnou politickou korektnost, zbavit se autocenzury a o všech

potížích otevřeně mluvit. To je přece základní podmínkou pro to, aby se věci jednou začaly řešit.



Obrázek č. 1: Ohlédnutí za PragueONCO 2016, zleva: prof. MUDr. A. Šedo, DrSc., doc. MUDr. P. Tesařová, CSc., prof. MUDr. L. Petruželka, CSc., MUDr. I. Kaderková

PragueONCO je fórum poskytující prostor i pro debaty související s budoucností české onkologie.

doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha
e-mail: petra.tesarova@lf1.cuni.cz

HROZÍ VAŠIM PACIENTKÁM s pokročilým karcinomem prsu* RIZIKO PROGRESE na hormonální léčbě?

Zvolte kombinovanou léčbu přípravky
AFINITOR® a **exemestan**, která
SNIŽUJE RIZIKO PROGRESE
nebo úmrtí **O 55%** oproti hormonální
monoterapii¹ (HR=0,45; CI: 0,38-0,54).

*AFINITOR® je v kombinaci s exemestanem indikován k léčbě postmenopauzálních žen s HR+ HER2- pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibítorem aromatáz (NSAI)².

Reference: 1. J. Baselga et al, Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer; N Engl J Med; December 2011
2. SPC přípravku AFINITOR® 05/2016

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

Zkrácená informace AFINITOR® 5 mg tablety AFINITOR® 10 mg tablety

Služení: Léčivá látka: Everolimusum 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** Léčba postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibítorem aromatáz. Léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. Léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. *Afinitor je indikován i k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, dobře diferencovaných (stupeň 1 nebo stupeň 2) nefunkčních gastrointestinálních nebo plicních neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. **Dávkování:** Doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (<18 let) není doporučeno. U starších pacientů (≥65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů s mírným zhoršením funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 7,5 mg denně, u pacientů se středním zhoršením funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 5 mg denně, u pacientů se závažným zhoršením funkce jater (Child-Pugh C) se podávání Afinitoru v dávce 2,5 mg denně doporučuje jen v případech, kdy očekávaný prospěch převáží míru rizika. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů užívajících Afinitor byla popsána neinfekční pneumonie, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do ústupu klinických příznaků. Při léčbě Afinitorem mohou být pacienti náchylnější k bakteriálním, plísňovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktive virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky přecitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, deriváty jodu a mateřídoušky. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efluxní pumpy P glykoproteinu (Pgp). Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo Pgp, které mohou zvyšovat koncentraci everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizol, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenofenon, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo Pgp. Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únavy. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anemie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dyzgezie, bolesti hlavy, pneumonie, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, vyrážka, svědění, únavy, astenie, periferní otoky, úbytek tělesné hmotnosti. Časté: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypertriglyceridemie, hypofosfátemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalemie, dehydratace, suchá kůže, onemocnění nehtů, mírná alopecie, akné, erytém, onychoklaxe, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), kožní exfoliace, kožní léze, artralgie, proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin, nepravidelný menstruační cyklus, pyrexie. Méně časté: plicní embolismus, akutní selhání ledvin. * Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, chráňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Afinitor 5 mg - EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg - EU/1/09/538/004. **Datum registrace:** 03.08.2009. **Datum poslední revize textu SPC:** 26.5.2016. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie.

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

*Smlínete si prosba změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

 **NOVARTIS**

Novartis s.r.o.
Gemini, budova B, Na Pankráči 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: 225 775 111, fax: 225 775 222, www.novartis.cz

CE1606496621/06/2016



H. Richard Alexander, MD

Professor of Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center
– Surgical Oncology

Special Interests

- Appendix cancer
- Colorectal Cancer
- Endocrine Malignancies
- Gastrointestinal tumors, including pancreatic cancer, colorectal cancer, primary and metastatic liver cancer
- Liver Cancer, Primary and Metastatic
- Malignant Peritoneal Mesothelioma
- Percutaneous Hepatic Perfusion

Education/Training

MD

Georgetown University School of Medicine

Internship

National Naval Medical Center – General Surgery

Residency

Bethesda Naval Hospital – General Surgery

Fellowship

Memorial Sloan Kettering Cancer Center
– Surgical Oncology

Bio

Dr. Alexander is an internationally recognized surgical oncologist and clinical researcher who specializes in the treatment of gastrointestinal cancers and mesothelioma. He is known for his development of innovative surgical techniques to treat patients with advanced gastrointestinal cancers and particularly those with diffuse liver or peritoneal metastases. In addition, Dr. Alexander is internationally recognized for his research and treatment of patients with malignant peritoneal mesothelioma.

Dr. Alexander came to the University of Maryland after spending 16 years at the National Cancer Institute, where he served as Chief of the surgical metabolism section, chairman of the gastrointestinal malignancies

section and deputy director of the NCI's Center for Cancer Research. He received his medical degree from the Georgetown University School of Medicine, completed his residency in general surgery at the Walter Reed Military Medical Center in Bethesda and after serving as a medical officer in the United States Navy, he completed a fellowship in surgical oncology at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York.

He is the Associate Chair for clinical research and Professor in the Department of Surgery at the University of Maryland School of Medicine and currently serves as head of Surgical Oncology. Dr. Alexander has published more than 250 peer reviewed scientific articles, over 50 book chapters, and has lectured throughout the United States and in over 20 countries.

Dr. Alexander is a Fellow of the American College of Surgeons, the American Surgical Association and the Society of Surgical Oncology. He is a member of the Society of University Surgeons, the American Association of Clinical Oncology, the American Association for Cancer Research, and the American Association of Endocrine Surgeons. He has previously served on the Executive Council of the Society of Surgical Oncology, is currently the Chair of its Research Committee, and serves on the board of the SSO Foundation. He is also the chair of the Board of Directors of the Mesothelioma Applied Research Foundation.

Dr. Alexander was named a "Top Doctor" in the specialty of Surgical Oncology by Baltimore magazine in 2016.



Dr Rebecca Alexandra Dent

National Cancer Centre Singapore

Qualification: MSc (Canada), MD (Canada), FRCP (Canada)

Institution: National Cancer Centre Singapore

Department: Division of Medical Oncology

Designation: Senior Consultant

Specialty: Medical Oncology

Sub-Specialty: Breast

Education

2005–2007 University of Toronto – Toronto, Canada
– Master of Science, Clinical Epidemiology & Biostatistics

1996–2000 McMaster University, Faculty of Medicine
– Hamilton, Canada – Doctor of Medicine

1991–1995 Queen's University, Faculty of Arts
& Science – Kingston, Canada – Bachelor of Science
– 1st Class Honors

Professional Appointments and Committee Memberships

2011 – present Senior Consultant, Department
of Medical Oncology Singapore, Breast Team,
National Cancer Centre Singapore

2011 – present Associate Professor, Duke-NUS
Singapore, Mentor for Duke-NUS 3rd year medical school
student theses (group of 6)

Clinical Expert for Khoo Scholars Program
(research mentorship program for junior consultants)

Other Appointments

2012 – present Head, Breast Cancer Research,
Sing Health/Duke-NUS, Singapore, Singapore

2012 – present Head, Breast Medical Oncology Team,
National Cancer Centre Singapore, Singapore

2012 – present Co-Chair, Founder, Annual Asia-Pacific
Breast Cancer Symposium, Singapore

2011 – present Co-Chair, Triple Negative Breast
Cancer Symposium

2011 – present Journal of Clinical Oncology
Editorial Board

2014 – present Translational Steering Committee
for the OlympiA Trial (Olaparib as Adjuvant Treatment
in Patients with Germline BRCA Mutated High Risk HER2
Negative Primary Breast Cancer)

2012 – present International Steering Committee
for the ETNA Study, Michelangelo Foundation

2007 – present International Steering Committee
for BEATRICE

Academic/Industry led intl. trial of Bevacizumab
for Adjuvant Treatment of Triple Negative Breast Cancer

2007 – present Member, Translational Committee
for the BEATRICE trial

Awards

2011 ECCO-AACR-EORTC-ESMO Workshop on Methods
in Clinical Cancer Research – Flims, Switzerland
Supervised Dr. Vikaash Kumar

2009 Merit Award, ASCO Breast Meeting – San Francisco,
USA, Supervised Dr. Saira Nasim

2008 Outstanding Teaching Award, Medical Oncology
Teaching Program – Toronto, Canada

2005 Helen Marion Walker Women's Health Research
Award – Toronto, Canada

2002 Best House staff Award, Department of Internal
Medicine, Mount Sinai Hospital – Toronto, Canada

2001 First Prize, Division of Oncology Annual Research
Day, University of Toronto – Toronto, Canada

Publications and Research Trials

1. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HJ, Sawka CA, Lickley LA, Ping S, Narod SA. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res* 2007 Aug 1; 13(15 Pt 1): p. 4429–4434.

2. Dent R, Warner E. Screening for Hereditary Breast Cancer. *Seminars in Oncology* 2007 Oct; 34(5): p. 392–400.

3. Dent R, Hanna W, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Patterns of Metastatic Spread in Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009 May; 115(2): p. 423–428.

4. Dent R, Hanna W, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod S. Time to Recurrence in Basal-type Breast Cancers: Effects of Tumor Size and Lymph Node Status. *Cancer* 2009 Nov 1; 115(21): p. 4917–4923.



5. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, Mierzwa T, Szwiec M, Wisniowski R, Sioleck M, Dent R, Lubinski J. Pathological Complete Response Rates in Young Women with BRCA1-Positive Breast Cancers After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010 Jan; 20; 28(3): p. 375–379.
6. Dent R, Bristow RG. In Situ DNA Repair Assays As Guides to Personalized Breast Cancer Chemotherapeutics: Ready for Prime Time? *J Clin Oncol* 2011, Apr 25.
7. Verma S, Provencher L, Dent R. Emerging Trends in the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer in Canada: a survey. *Curr Oncol* 2011 August 18; (4):p. 180–190.
8. Lopes G, Dent R. Weighed, Measured, and Still Searching: Bevacizumab in the Treatment of Unselected Patients with Advanced Breast Cancer. *The Oncologist* 2011; 16(12): p. 1669–1671.
9. Cheung YT, Shwe M, Chui WK, Chay WY, Ang SF, Dent R, et al. Effects of chemotherapy and psychosocial distress on perceived cognitive disturbances in Asian breast cancer patients. *Ann Pharmacother* 2012 Dec; 46 (12): p. 1645–1655. Epub 2012 Dec 18.
10. Dent R, Lindeman GJ, Clemons M, Wildiers H, Chan A, McCarthy NJ, Singer CF, Lowe ES, Watkins CL, Carmichael J. Phase I trial of the oral PARP inhibitor olaparib in combination with paclitaxel for first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2013 Sep 25; 15(5): R88 p.
11. Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, Steger GG, Suter TM, Toi M, Parmar M, Laeufle R, Im YH, Romieu G, Harvey V, Lipatov O, Pienkowski T, Cottu P, Chan A, Im SA, Hall PS, Bubuteishvili-Pacaud L, Henschel V, Deurloo RJ, Pallaud C, Bell R. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 Sep; 14(10): p. 933–942.
12. Cheung YT, Foo YL, Shwe M, Tan YP, Fan G, Yong WS, Madhukumar P, Ooi WS, Chay WY, Dent R, et al. Minimal clinically important difference (MCID) for the functional assessment of cancer therapy: Cognitive function (FACT-Cog) in breast cancer patients. *J Clin Epidemiol* 2014 Jul; 67(7): p. 811–820. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.12.011. Epub 2014 Mar 18.
13. Dent R, Valentini A, Hanna W, Rawlinson E, Rakovitch E, Sun P, Narod SA. Factors associated with breast cancer mortality after local recurrence. *Curr Oncol* 2014 Jun; 21(3).
14. Dawood S, Lei X, Dent R, Gupta S, Sirohi B, Cortes J, Cristofanilli M, Buchholz T, Gonzalez-Angulo AM. Survival of women with inflammatory breast cancer: a large population-based study. *Ann Oncol* 2014 Jun; 25 (6): p. 1143–1151.
15. Clemons MJ, Cochrane B, Pond GR, Califaretti N, Chia SK, Dent R, Song X, Robidoux A, Parpia S, Warr D, Rayson D, Pritchard KI, Levine MN. Randomised, phase II, placebo-controlled, trial of fulvestrant plus vandetanib in postmenopausal women with bone only or bone predominant, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer (MBC): the OCOG ZAMBONEY study. *Breast Cancer Res Treat* 2014 Jul; 146 (1): p. 153–162. doi: 10.1007/s10549-014-3015-6. Epub 2014 Jun 13. PMID:24924416.
16. Villarreal-Garza C, Khalaf D, Bouganim N, Clemons M, Peña-Curiel O, Baez-Revueltas B, Kiss A, Kassam F, Enright K, Verma S, Pritchard K, Myers J, Dent R. Platinum-based chemotherapy in triple-negative advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014 Aug; 146 (3): p. 567–572. doi: 10.1007/s10549-014-3033-4. Epub 2014 Jul 8.

MEDIA PUBLICATIONS

- 2007** Dent R. Triple Negative Breast Cancer Canada. Live Broadcast CTV News: http://www.ctv.ca/servlet/ArticleNews/story/CTVNews/20070801/triple_negative_070801/20070801.
- 2010** Dent R. Use of optical spectroscopy to monitor treatment response in locally advanced breast cancer Canada. Live Broadcast CTV am NEWS: <http://watch.ctv.ca/news/top-picks/custom-chemo/#clip303732>.
- 2011** Dent R. Treatment of triple negative breast cancer and the Triple Negative Breast Cancer Conference 2011 http://breakthrough.org.uk/our_work/our_research/triple_negative_breast_cancer_conference/.



Dr Sue Gessler

Consultant Clinical Psychologist, UCLH Gynaecological Cancer Centre, Honorary Senior Research Associate, Institute for Women's Health, UCL, London

Location

University College Hospital; UCH Macmillan Cancer Centre

Specialty

Gynaecological oncology

Professional background

Dr Gessler is Consultant Clinical Psychologist at UCLH, Honorary Senior Lecturer in the UCL Elizabeth Garrett Anderson Department of Women's Cancer, Institute for Women's Health and currently Psychology Lead for the North London Cancer Network. Her clinical training was at St George's Hospital, Tooting/University of Surrey and she was awarded her PhD from King's College London. During and after her PhD, she worked clinically in the department of Psychological Medicine at King's College Hospital/Institute of Psychiatry. She then joined the clinical health psychology department at UCLH and was appointed consultant in 2003.

She specialises in psychological responses to physical illness and trauma, particularly in gynaecological cancer: and psychological responses in the individual and their family faced with genetic susceptibility to cancer. A nationally recognised facilitator for Advanced Communications Skills Training for clinicians since 2005, she runs courses for senior clinicians in cancer and is developing intermediate training courses for practitioners in other branches of medicine with challenging communications issues.

She employs a wide range of therapeutic techniques, including cognitive behavioural therapy (CBT) and psychodynamic approaches, using group and individual therapy. She has a formal training in brief dynamic therapy (Dynamic Interpersonal Therapy, IAPT recognised).

Special interests

- Decision-making about complex decisions including prophylactic Sumery.

- Helping adjustment to trauma of life-threatening disease and treatment for patients and families.
- Sexuality after cancer treatment.
- Anxiety-management during cancer treatment and its attendant investigations.
- Communications skills training.

Research interests

- Psychological assessment of mistress.
- Post-traumatic psychological symptoms in cancer survivors.
- Peer support.
- Low intensity interventions for cancer survivors.
- Psychological aspects of genetic cancer prediction through population screening.

Publications

1. de C Williams AC, Morris J, Stevens K, Gessler S, Cella M, Baxter J. What influences midwives in estimating labour pain? *European Journal of Pain* 2012; accepted for publication.
2. Gessler S. To the newly diagnosed: a psychological view. In Gemma Levine (ed) *Go with the flow*. 2012 April; Quartet Books.
3. Pistrang NE, Jay Z, Gessler S, Barker C. Telephone peer support for women with gynaecological cancer: Benefits and challenges for supporters. *Psycho-Oncology* 2012.
4. Lanceley A, Eagle Z, Ogden G, Gessler S, Razvi K, Ledermann JA, Side L. Family history and women with ovarian cancer: is it asked and does it matter? An observational study. *Int J Gynecol Cancer* 2012 February; 22(2), p. 254–259. doi:10.1097/IGC.0b013e3182392714.
5. Manchanda R, Burnell M, Abdelraheim A, Johnson M, Sharma A, Benjamin E, Brunell C, Saridogan E, Gessler S, Oram D, Menon, U. Factors influencing uptake and



- timing of risk reducing salpingo- oophorectomy in women at risk of familial ovarian cancer: A competing risk time to event analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012; 119(5); p. 527–536. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03257.x.
6. Pistrang N, Jay Z, Gessler S, Barker C. Telephone peer support for women with gynaecological cancer: Recipients' perspectives. *Psycho-Oncology* 2011; doi:10.1002/pon.2005.
7. Balogun N, Gentry-Maharaj A, Wozniak EL, Lim A, Ryan A, Ramus SJ, Ford J, Burnell M, Widschwendter M, Gessler SF, Menon U. Recruitment of newly diagnosed ovarian cancer patients proved challenging in a multi-centre biobanking study. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(5): p. 525–530. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.008.
8. Manchanda R, Abdelraheim A, Johnson M, Rosenthal AN, Benjamin E, Brunell C, Burnell M, Side L, Gessler S, Saridogan E, Menon U. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA carriers and women of unknown mutation status. *BJOG* 2011 June; 118(7); p. 814–824. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.02920.x.
9. de C. Williams AC, Gessler S. Empathy in Cancer Pain. In: Paice JA, Rae F, Bell F, Kalso EA, Soyannwo OA. (eds.) *Cancer Pain: from molecules to suffering* (p. 354 pages). Intl Assn for the Study of Pain 2010.
10. Low J, Gessler S, Williams R, Daniells E, Brough V, Tookman A, Jones L. Screening for distress and depression in cancer patients: is ultrashort depression screening a valid measure in the UK? A prospective validation study. *J Pain Symptom Manage* 2009 August; 38(2): p. 234–243. doi:10.1016/j.jpainsymman.2008.08.006.
11. Gessler S, Low J, Daniells E, Williams R, Brough V, Tookman A, Jones L. Screening for distress in cancer patients: is the distress thermometer a valid measure in the UK and does it measure change over time? A prospective validation study. *Psychooncology* 2008 June; 17(6): p. 538–547. doi:10.1002/pon.1273.
12. Pistrang N, Jay Z, Gessler S, Barker C. Women Helping Women: Peer support in gynaecological cancer. In 9th World Congress of Psycho-Oncology. London 2007.
13. Gessler SF, Lowe J, Daniells E, Jones L, Tookman A. UK validation of the distress thermometer. *Psycho-oncology* 2006 October; 15, S107.
14. Patel M, Weinman J., Gessler S. Type A behaviour and the perception of facially expressed affect. *Personality and Individual Differences* 1995; 18(6); p. 809–811.
15. Gessler SF, Cutting J, Frith CD, Weinman J. Schizophrenic inability to judge facial emotion: a controlled study. *British Journal Clinical Psychology* 1989 February; 28(1); p. 19–29. doi:10.1111/j.2044-8260.1989.tb00808.x.



Axel Grothey, M.D.

Professor of Oncology, consultant in the Division of Medical Oncology, Department of Oncology, Mayo Clinic

Axel Grothey, M.D., is a consultant in the Division of Medical Oncology, Department of Oncology, at Mayo Clinic. He holds the academic rank of professor of oncology and has teaching/examining privileges in Clinical & Translational Science at Mayo Graduate School. He is a member of Mayo Clinic's Cancer Center.

Dr. Grothey received his medical degree at Ruhr-Universität Bochum, Germany, and completed residencies at West-German Tumorcenter and the Institute of Pathology at the University of Essen and a residency and fellowship at the University of Bochum. He also completed a research fellowship at MD Cancer Center at the University of Texas. He joined Mayo Clinic as a consultant in 2005.

Dr. Grothey's clinical interests focus on gastrointestinal cancers, in particular, colorectal cancer, anti-angiogenesis, signal transduction inhibitors, and clinical trial design and statistics. As a consultant and investigator, his research has been funded by the National Cancer Institute (NCI) and the National Institutes of Health, among other organizations. He currently chairs the NCI colon cancer task force, and serves as vice-chair of the gastrointestinal cancer committee of the Alliance for Clinical Trials in Oncology, an NCI-funded cooperative group. He is also chair of the Academic and Community Cancer Research United (ACCRU) international research network.

He currently holds professional positions in the Association of German Internists, German Cancer Association, Working Group of Experimental Cancer Research in Germany, American Association for Cancer Research, European Association for Cancer Research, American Society for Cell Biology, MD Anderson Associates, American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology, German Association for Internal Oncology and the Minnesota Medical Association. He also has served in various leadership positions at Mayo Clinic Cancer Center.

Dr. Grothey serves in journal review and editorial activities for numerous medical journals and is editor for Clinical Colorectal Cancer, Emerging Cancer Therapeutics, OncologySTAT, and Therapeutic Advances in Medical Oncology. In educational activities, he has served as a teacher, and he is a five-time recipient of Teacher of the Year recognition at Mayo Clinic. Dr. Grothey has given numerous international, national and regional presentations, as well as invited and visiting professor presentations. He has co-authored more than 250 articles, books, book chapters, editorials, abstracts and letters.



Ivan Grunberger, M.D., F.A.C.S.

Brooklyn Urology, P.C., Brooklyn Urology Research Group,
Division of Urology, New York Methodist Hospital

Education

Columbia College, New York
BA (Molecular Biology), 1976
Recipient: Varsity C Letter for Soccer

New York University School of Medicine
M. D., 1980
Recipient: Samuel Soifer Prize in Urology

Positions Held

New York Methodist Hospital
Brooklyn, New York
Chief, Division of Urology, 2008

Long Island College Hospital
Brooklyn, New York
Vice Chairman of Urology, 1992–2008

Long Island College Hospital
Brooklyn, New York
Attending in Urology, 1986

New York University Medical Center
(University Hospital, Bellevue Hospital,
Manhattan V.A. Medical Center)
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Cabrini Medical Center
New York, New York
Resident in Urology, 1982–1986
North Shore University Hospital
Manhasset, New York
Intern/Resident (Surgery), 1980–1982

University Hospital
New York University School of Medicine
New York, New York
Medical Technologist, 1976–1979

Institute of Cancer Research
Columbia University College of Physician and Surgeons

New York, New York
Summer Research Associate, 1973–1976

Board certification

Diplomate, American Board of Urology, 1988
Diplomate, National Board of Medical Examiners, 1981

Medical licensure

New York State – July, 1981
Number 146673
Georgia – August, 1992
Number 035889

Awards

Honorary Citation, New York City Council December,
2004
Teacher of the Year, Department of Urology, SUNY-Down-
state, June, 2002
SUNY Downstate Resident and Fellows Alumni Society
Faculty Recognition Award, June, 2004

Organizations

Arianna House Prostate Cancer Community Outreach,
Medical Director
American Italian Cancer Foundation, Medical Director,
Prostate Cancer Screening

Reviewer

Urology Journal

Teaching appointments

Professor of Clinical Urology
Weill Cornell Medical College
New York, NY, 2010

Adjunct Clinical Professor of Urology
SUNY-Downstate Medical School
Brooklyn, NY, 2010

Clinical Professor of Urology



SUNY-Downstate Medical School
Brooklyn, NY, 2009–2010

Clinical Associate Professor of Urology
SUNY – Downstate Medical School
Brooklyn, NY, 1995–2009

Clinical Assistant Professor of Urology
SUNY-Downstate Medical School
Brooklyn, NY, 1988–1995

Teaching Assistant (Urology)
New York University School of Medicine
July 1985–June 1986

Instructor, Laser Workshop
Lasers and Cavitrans in Urology
NYU Medical Center
March 1985

Instructor, Laser Workshop
New York Section Seminar, AUA
December 1985

Professional society membership

American Urological Association
Fellow, American College of Surgeons
American Association of Clinical Urologists
New York Section, American Urological Association
President elect, 2015–2016
President, 2016–2017

Brooklyn, Queens, Long Island Urological Society
President, 1992–1994
Endourological Society
Societe Internationale d'urologie
New York Academy of Medicine
Chairman, Executive Committee, Urology Section,
2010–2012
New York Academy of Sciences
New York State Medical Society
Medical Society of the County of Kings

Bibliography

Dr. Grunberger has published 54 peer-reviewed articles and has participated in 50 studies as principal investigator.



Nadia Harbeck, MD, PhD

Head of the Breast Center, Oncological Therapy and Clinical Trials Unit, and holds the chair for Conservative Oncology at the Dept. of OB&GYN, University of Munich (LMU), Germany

Nadia Harbeck, MD, PhD, is head of the Breast Center, Oncological Therapy and Clinical Trials Unit, and holds the chair for Conservative Oncology at the Dept. of OB&GYN, University of Munich (LMU), Germany. From 2009 to 2011, she was head of the Breast Center at the University of Cologne, Germany. Until 2009, she was an associate professor and head of Conservative Senology at the Technical University of Munich (TUM), where she obtained her specialist degree in OB&GYN in 1998. In 1989, she received her medical degree from the University of Munich.

22

Professor Harbeck is a member of the expert panel issuing the yearly updated evidence-based German Working Group for Gynecologic Oncology (AGO) Guidelines for breast cancer therapy (www.ago-online.de). She is the scientific director of the West German Study Group (WSG, www.wsg-online.com), that focuses on early breast cancer trials with a strong translational research program. From 2009 to 2015, she was an executive board member of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Professor Harbeck is principal investigator or steering committee member of numerous national and international clinical breast cancer trials, focusing on trials using novel targeted compounds. Her translational research focuses on prognostic and predictive factors in breast cancer and other solid tumors. She has a strong interest in eHealth and is a co-developer of CANKADO, an international digital patient diary (www.cankado.com).

Professor Harbeck has authored more than 350 papers in peer-reviewed journals (cumulative impact factor of over 1800) and is coordinating editor-in-chief of *Breast Care*. For her clinical translational research, she has received numerous awards, including the 2015 Bavarian Cancer Society Patient Award, the 2012 Claudia von Schilling Award, the 2002 AGO Schmidt-Matthiesen Award, a 2001 American Association for Cancer Research (AACR) Award, and the 2001 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Fellowship Merit Award for the highest ranking abstract submitted. Professor Harbeck was invited to give the keynote lecture at the 2008 Congress of the German Cancer Society (DKG), and the Emmanuel van der Schueren Lecture at the 2008 European Breast Cancer Conference (EBCC-6). In 2011, Professor Harbeck co-chaired the Third IMPAKT Meeting, and the EORTC-NCI-ASCO Meeting on Molecular Markers. She is also a faculty and panel member of the International Consensus Conferences on Breast Cancer in Young Women (BCY), for Advanced Breast Cancer (ABC), as well as of the St. Gallen Consensus Meeting.



Professor Nir Peled

Herzliya Medical Center, St. Herzliya, Israel

Specialty

- Expert in Internal Medicine, Pulmonology and Medical Oncology
- Prof. Peled focuses on Personalized Medicine and Immuno-Oncology in LUNG CANCER & novel technologies to diagnose the disease

Clinical Experience

- Head of the Thoracic Cancer Unit at Davidoff Cancer Center, Rabin Medical Center
- Head of the Research and Detection Unit for Thoracic malignancies at the Sheba Medical Center
- Senior pulmonologist and lung cancer specialist – Herzliya Medical Center
- 2011 – Present: Pulmonologist & Medical Oncologist, Davidoff Cancer Center, Israel
- 2008 – 2010: Lung Cancer Fellowship (Fulbright Award; IASLC Award; ASCO Merit Award), University of Colorado Denver, Denver, USA. Supervisors: prof. Paul A. Bunn, prof. Fred R. Hirsch
- 2007 – 2008: Residency in Clinical Oncology. Davidoff Cancer Center, Israel
- 2005 – 2007: Residency in Pulmonology; Rabin Medical Center, Israel
- 2000 – 2003: Residency in Internal Medicine; Rabin Medical Center, Israel
- 1999: Volunteer humanitarian mission in Vietnam
- 1994 – 1998: Doctor of Medical Service of the IDF

Education

- 1986–1995: Rappaport Faculty of Medicine, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, Israel. MD Graduate, Cum Laude
- 1992–1998: Rappaport Faculty of Medicine, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, Israel. Ph.D. in Medical Science
- 2007 – certified as an expert Pulmonologist
- 2008–2010: Fellowship in Medical Oncology, Thoracic Program (Fulbright Award). University Colorado Cancer Center (UCCC)

Sessions

- Member of the Thoracic Oncology Assembly of the European Respiratory Society (ERS)
- Chair of the Early Detection & Prevention Committee of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)

Academic Appointment

- Associated Professor at the Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University
- During 2010, Prof. Peled has achieved the MERIT award from the American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- In 2008 – received the IASLC Fellowship/Young Investigator Award
- In 2007 – received the Young Investigators Honorable Mention Award by the American Academy of Sleep Medicine (AASM)

Publications and Articles

- Prof. Peled focuses on the wide clinical perspective of respiratory diseases and lung cancer and studies specifically the biomarkers of lung cancer, personalized based medicine in lung cancer treatment and Immuno-Oncology.
- Prof. Peled has published more than 100 peer-reviewed manuscripts mainly in the field of lung cancer and other pulmonary diseases, wrote several book chapters, reviewer for numerous international journals.
- Prof. Peled is collaborating with the top opinion leaders in the field of lung cancer, including with Prof. Paul Bunn, Prof. Fred Hirsch, Prof. Jean Paul Sculier, Prof. Adi Gazdar, Prof. Tony Mok and others.

List of titles on: http://www2.tau.ac.il/Person/medicine/researcher_data.asp?type_data=publications&id=adfl1keid&el_name=Peled&ef_name=Nir&dep_num=0100&sub_dep_num=0124



Prof. Jacob Schachter

Deputy Director of the Oncology Division
Oncology and Radiotherapy at the Rabin Medical Center,
Belinson Campus

Education

Prof. in Tel Aviv University Medical School

Residency

in Oncology and Radiotherapy at the Rabin Medical Center, Belinson Campus

Graduate

of the Hadassah Medical School, The Hebrew University of Jerusalem

Specialty

Oncology

Publications

Prof. Jacob Schachter is the author of approximately 50 papers and numerous chapters in the scientific literature in the field of melanoma and tumor immunology and of numerous publications in leading conferences worldwide.

Positions

Director of the Ella Institute for the Treatment and Research of Melanoma and Skin Cancer at the Sheba Medical Center

Deputy Director of the Oncology Division, The Sheba Medical Center

Head of the Forum of the Israeli Melanoma Society

Member of EORTC, The European Organization for the Research and Treatment of Cancer

Member of the Israeli Society for Oncology and Clinical Radiotherapy

Member of the Society for Biotherapy

Member of the Early Clinical Study Group



Professor Peter Schmid

Barts Cancer Institute a Cancer Research UK Centre of Excellence,
Queen Mary University of London

Professor Peter Schmid was appointed as Chair in Cancer Medicine at Barts Cancer Institute, Queen Mary University London, in 2013. He is Clinical Director of Breast Cancer at the St. Bartholomew Cancer Centre and Honorary Consultant Medical Oncologist at Barts Hospital. Professor Schmid is also Lead of the Centre of Experimental Cancer Medicine at Barts Cancer Institute and the Barts/Brighton Experimental Cancer Medicine Centre. He leads the academic breast cancer programme and the cancer immune therapy group at Barts Cancer Institute.

Professor Schmid trained in medicine at Ludwig-Maximilians-University Munich, Technical University of Munich and University of Aberdeen. He was awarded scholarships by the 'Studienstiftung des deutschen Volkes', the 'Hanns-Seidel-Foundation', and the 'Deutscher Akademischer Austauschdienst'. Professor Schmid completed a MD on mitochondrial creatine kinase at the Technical University Munich. He subsequently trained at the University Hospital Charité in Berlin in internal medicine, haematology and oncology, where he became head of breast cancer research and the phase I programme. He completed his PhD at the Charité University in Berlin in 2005 and was awarded the "habilitation and *venia legendi*" and an external readership by the Charité University in 2006. From 2005–2010, Prof. Schmid was a Senior Clinical Lecturer and Director of the Hammer-smith Early Clinical Trials Unit at Imperial College London. In 2010, he was appointed as Foundation Chair in Cancer Medicine at the University of Sussex, and he was Director of the Clinical Investigation and Research Unit at Brighton and Sussex University Hospitals until his move to Barts.

Professor Schmid's specialist cancer interests are breast cancer, cancer immune therapy and early drug development. His research interests lie in stratified cancer medicine utilising novel biomarkers and innovative, biomarker-driven clinical trial strategies to develop new treatment strategies. Professor Schmid has successfully led more than 20 national/international academic clinical studies, ranging from phase I to III, and several translational research programmes. He leads a collaborative group to establish circulating tumour DNA as a biomarker and is principal investigator of 2 ongoing, prospective international biomarker studies on predictive epigenetics from circulating tumour DNA.

Professor Schmid is a member of several national and international cancer organizations and research groups and has been involved in international consensus meetings on the management of breast cancer. Professor Schmid is a member of ESMO breast cancer Faculty, the UK NCRN breast cancer study group and of the breast cancer and translational research steering groups of the German cooperative group of medical oncology. He has authored or co-authored 145 publications and has published a book on the management of bone metastases (3rd edition).



JEVTANA®

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

JEVTANA 60 mg

koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok

Název přípravku: JEVTANA 60 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok. **Složení:** 1 ml koncentrátu obsahuje cabazitaxel 40 mg. Po úvodním naředění přiloženým rozpouštědlem obsahuje 1 ml roztoku cabazitaxel 10 mg. **Upozornění:** Injekční lahvička s koncentrátem přípravku JEVTANA 60 mg/1,5 ml [plnicí objem 73,2 mg cabazitaxelu v 1,83 ml] a injekční lahvička s rozpouštědlem (plnicí objem 5,67 ml) obsahují nadbytečný objem, aby byly kompenzovány ztráty roztoku během přípravy. Díky tomuto přeplnění je zajištěno, že po naředění VESKERYM objemem dodávaného rozpouštědla bude výsledná koncentrace roztoku cabazitaxelu 10 mg/ml. **Indikace:** V kombinaci s prednisone nebo prednisolone k léčbě pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty refrakterním na hormonální léčbu dříve léčených režimem obsahujícím docetaxel. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka cabazitaxelu je 25 mg/m² v jednodenní intravenózní infuzi každé 3 týdny v kombinaci s 10 mg prednisone nebo prednisolone perorálně denně po celou dobu léčby. Pracoviště musí mít k dispozici zařízení a vybavení k léčbě závažných hypersenzitivních reakcí (hypotenze a bronchospasmus). Pacienti musí být alespoň 30 minut před podáním přípravku premedikováni antihistaminiky, kortikosteroidy a antagonisty H₂ a profylakticky antiemetiky. Při výskytu nežádoucích účinků je třeba přikročit k úpravě dávky. Doporučené úpravy dávkování viz platné SPC. V případě nutnosti musí být léčba buď dočasně pozastavena, nebo trvale ukončena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na cabazitaxel, na jiné taxany nebo na kteroukoli pomocnou látku [včetně polysorbátu 80], počet neutrofilů menší než 1500/mm³, závažná porucha funkce jater [celkový bilirubin >3 × ULN], souběžné očkování vakcínou proti žluté zimnici. **Zvláštní upozornění a opatření:** Klinický význam varování: Před zahájením infuze cabazitaxelu by měli být všichni pacienti premedikováni. Pacienti je třeba pečlivě sledovat. Hypersenzitivní reakce mohou vzniknout během několika minut po zahájení infuze cabazitaxelu. Mohou se vyskytnout závažné reakce zahrnující generalizovanou vyrážku/erytém, hypotenzi a bronchospasmus, které vyžadují okamžité přerušování infuze cabazitaxelu a příslušnou léčbu a musí být léčba přípravkem JEVTANA ukončena. Může se vyskytnout útlum kostní dřeně projevující se neutropenií, anémií, trombocytopenií nebo pancytopenií. Ke snížení rizika nebo ke zvládnutí neutropenických komplikací (febrilní neutropenie, dlouhodobá neutropenie nebo neutropenická infekce) může být profylakticky podáván G-CSF. Primární profylaxi G-CSF je třeba uvážit u pacientů z vysoké rizikových klinických skupin (věk >65 let, špatný celkový stav, předcházející epizody febrilní neutropenie, rozsáhlá dřívější radice, špatný stav výživy nebo jiné závažné komorbidity), které jsou predispozicí k častějším komplikacím z dlouhodobé neutropenie. Každodenní monitorování kompletního krevního obrazu je nezbytné každým cyklem léčby, aby bylo možno případně upravit dávku. Dávku je třeba snížit v případě febrilní neutropenie nebo u neutropenie přetrvávající navzdory příslušné opatření k rehydrataci pacientů. Léčba má být znovu zahájena, pouze pokud se počet neutrofilů vrátí na úroveň ≥1500/mm³. Pokud se u pacienta po podání cabazitaxelu vyskytne průjem, je možné zahájit léčbu obvykle používanými přípravky proti průjmu a zavést příslušná opatření k rehydrataci pacientů. Vyskytne-li se u pacientů nauzea nebo zvracení, je možné podat obvyklá antiemetika. V případě výskytu periferní neuropatie je nutno posoudit příznaky a jejich zhoršení před každou léčbou a léčbu odložit, dokud se příznaky nezlepší, event. snížit dávku. Byly hlášeny renální poruchy ve spojitosti se sepsi, závažnou dehydrataci způsobenou průjemem, zvracením a obstrukční uropatií, dále selhání ledvin včetně fatálních případů. Po celou dobu léčby je třeba pečlivě kontrolovat hydrataci pacienta a intenzivně pacienty léčit, pokud nastane změna ve vylučování moči. V případě selhání ledvin ≥ stupeň 3 má být léčba cabazitaxelem ukončena. Byly hlášeny srdeční arytmie, nejčastěji tachykardie a fibrilace síní. Rozpouštědlo obsahuje 573,3 mg 96% ethanolu. Tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu u vysoké rizikových skupin pacientů, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo s epilepsií a alkoholici. Příznaky jako je bolest a citlivost břicha, horečka, přetrvávající zácpa, průjem s neutropenií nebo bez ní mohou být časnými projevy závažné gastrointestinální toxicity a mají být vyšetřeny a neodkladně léčeny. Může být nutné léčbu cabazitaxelem odložit nebo ukončit. Bylo hlášeno gastrointestinální krvácení a perforace, ileus, kolitida včetně fatálních případů. Opatrnost je nutná zejména při léčbě pacientů s rizikem gastrointestinálních komplikací: pacienti s neutropenií, starší pacienti, pacienti užívatí současně NSAID, protiděsíčkovou léčbu nebo antikoagulační léčbu, kteří mají v anamnéze radioterapii pánve, gastrointestinální onemocnění jako je ulcerace a GI krvácení. Byly hlášeny případy intersticiální pneumonie/pneumonitidy a intersticiální plicní nemoci, které mohou být spojeny s fatálními následky. Pokud se rozvinou nové nebo se zhorší stávající plicní příznaky, pacienti mají být pečlivě sledováni, ihned vyšetřeni a vhodným způsobem léčeni. Je doporučeno přerušit léčbu cabazitaxelem do té doby než je k dispozici diagnóza. Obnovení léčby cabazitaxelem musí být pečlivě zhodnoceno.

Pacienti s poruchou funkce ledvin. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin v konečném stadiu renálního selhání je třeba postupovat se zvýšenou opatrností a během léčby kontrolovat jejich stav. **Pacienti s poruchou funkce jater:** Pacientům s mírnou poruchou funkce jater [celkový bilirubin >1 až ≤1,5 × ULN nebo AST >1,5 × ULN] by měla být snížena dávka cabazitaxelu na 20 mg/m². Cabazitaxel by měl být podáván u pacientů s mírnou poruchou funkce jater se zvýšenou opatrností a za pečlivého sledování bezpečnosti. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater [celkový bilirubin >1,5 až ≤3,0 × ULN] by neměla dávka překročit 15 mg/m². Nicméně jsou k dispozici pouze omezené údaje o účinnosti této dávky. Cabazitaxel by neměl být podáván pacientům se závažnou poruchou funkce jater [celkový bilirubin >3 × ULN]. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí a mladistvých nebyla stanovena. **Pacienti s anémií:** Byla pozorována anémie. Hemoglobin a hematokrit by měly být zkontrolovány před zahájením léčby cabazitaxelem a pokud pacienti vykazují známky nebo příznaky anémie či ztráty krve. U pacientů s hladinou hemoglobinu <10 g/dl je zapotřebí postupovat s opatrností a v případě klinické indikace zavést příslušná opatření. **Těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se podávání cabazitaxelu těhotným ženám. Stejně jako ostatní cytotoxické léčivé přípravky může i cabazitaxel zapříčinit u těhotných žen poškození plodu. Cabazitaxel se nedoporučuje během těhotenství. Cabazitaxel by neměl být užíván během kojení. Pacienti léčení cabazitaxelem by měli užívat účinnou antikoncepci po celou dobu léčby, přičemž se doporučuje s antikoncepcí pokračovat ještě dalších až 6 měsíců po poslední dávce cabazitaxelu. **Interakce:** Je třeba vyvarovat se současného podávání léčivých přípravků, které jsou silnými induktory nebo silnými inhibitory CYP3A4. U pacientů, jimž je zapotřebí současně podávat silný inhibitor CYP3A, je třeba zvážit snížení dávky cabazitaxelu o 25 %. Pokud se současně podávají silnými inhibitory CYP3A nelze vyhnout, je třeba zvážit pečlivé monitorování toxicity a snížení dávky cabazitaxelu. Je třeba vyvarovat se současného podávání silných induktorů CYP3A, neboť může dojít ke snížení plazmatické koncentrace cabazitaxelu. Současné podávání aprepitantu, středně silného inhibitoru CYP3A, nemělo žádný vliv na clearance cabazitaxelu.

Pacienti by neměli užívat železku tečkovanou. Dále je třeba vyvarovat se očkování živou atenuovanou vakcínou. Podání substrátů OATP1B1 se doporučuje s odstupem 12 hodin před infuzí nebo 3 hodiny po infuzi cabazitaxelu. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Je třeba upozornit pacienty na možnost vzniku nežádoucích účinků (únava a závrať) a varovat je před řízením či obsluhováním strojů za těchto okolností. **Nežádoucí účinky:** anémie, leukopenie, febrilní neutropenie, trombocytopenie, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, kolitida, enterokolitida, gastritida, neutropenická enterokolitida, gastrointestinální krvácení a perforace, ileus a střevní obstrukce, dyspepsie, anorexie, dyspnoe, kašel, alopecie, bolesti zad, artralgie, únava, astenie, pyrexie, komplexní přehled NÚ viz SPC. **Předávkování:** Specifické antidotum neexistuje. V případě předávkování by měl být pacient umístěn na specializované jednotce, pečlivě monitorován a co možná nejdříve dostat G-CSF. Měla by být zavedena další vhodná symptomatická léčba. **Doba použitelnosti a podmínky uchování:** 3 roky. Při teplotě do 30 °C, chránit před mrazem! **Balení:** Jedno balení obsahuje 1 bezbarvou injekční lahvičku o objemu 15 ml s 1,5 ml koncentrátem a 1 bezbarvou injekční lahvičku o objemu 15 ml s 4,5 ml rozpouštědla. **Držitel registračního rozhodnutí:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, 75008, Paříž, Francie. **Registrační číslo:** EU/1/11/676/001, Datum revize textu: 4. 4. 2016

Před použitím přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku. Jen na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, <http://www.ema.europa.eu/> Určeno pro odbornou veřejnost.

* Vyměňte si, prosím, změny v informacích o přípravku.



▼ L. Jocaille

Global reach of geriatric oncology: a report from the 16th SIOG Congress

While Prague was the venue for the 2015 annual conference of the International Society of Geriatric Oncology (see PragueONCO Journal, leden 2016), its most recent congress was held in November 2016 in Milan. But the theme – and participation – was truly international, involving oncologists, geriatricians and allied professionals from a total of 42 countries.

Population aging is global. It is most advanced in Japan, where 27% of people are now aged over 65 years; and this has been termed the “silver tsunami”. But the same trend is clear in the United States and Europe. By 2050 in the US, the population 65 years and over will grow by 44 million. In Europe, the growth will be 50 million. And aging in India and China will add far more elderly people – in absolute numbers – to the world population. Since most cancers occur in the elderly, the inescapable conclusion is that all adult oncologists must take geriatric factors into account, and that all geriatricians must be familiar with oncology.

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is a good example: the median age at diagnosis is over seventy years. So it was appropriate that CLL was the focus of a consensus statement published last year by SIOG experts (Stauder R et al., *Annals of Oncology*, December 2016). Lukáš Smolej, of the Charles University Faculty of Medicine, Hradec Králové, was one of the authors. The development of novel monoclonal antibodies and kinase inhibitors has transformed our ability to target disease-specific abnormalities while reducing treatment-associated toxicities. And this of particular benefit to older patients with less physiological reserve and more accompanying comorbidities.

Organ function and comorbidities

Chronological aging is relentless and uniform. And it is a fundamental belief of SIOG that age in itself should

not be a barrier to effective treatment. But a patient’s biological age is relevant to management, and differs substantially from one person to another.

Bladder and prostate cancers provide other examples of the importance of considering biological age. Guidelines to the management of both these tumours were previewed at SIOG’s Milan conference. In these settings, as with CLL, the key to appropriate care is to consider the highly variable resources of the individual patient. These include cardiac and renal function, and nutritional status, but also the presence of family and wider social support. To obtain meaningful patient consent, it is also crucial that cognitive status is assessed.

27



Picture 1: SIOG President, Etienne Brain (Institut Curie, France) opening the conference

On prostate cancer, guidelines in development (presented by Jean-Pierre Droz, Lyon, France) will emphasise assess-



ing cognition as the first step in developing a management plan, followed by screening of health status as a way of tailoring treatment to the individual elderly patient.



Picture 2: Audience at the SIOG 2016 Annual Conference

28

Geriatric assessment guides treatment

In a review of geriatric assessment (GA) as a means of stratifying patients with haematological malignancies, Francesco Merli (Reggio Emilia, Italy) concluded that it can detect previously unidentified problems and risks. This allows targeted geriatric intervention to reverse the problems identified in up to 70% of patients. So there is good sense in having GA as a part of baseline assessment for all elderly people. It may enable the condition of vulnerable patients to be improved so that they can benefit from standard treatment. And data do indeed suggest that GA can influence management, leading to either more or less intensive therapy.

Though we still need to demonstrate through randomised trials that GA-guided therapy improves outcome, the large overlap between geriatrics and oncology is reason enough to start using GA routinely. And there is no need to be apologetic when arguing this case, said Marije Hamaker (Utrecht, The Netherlands). We should stop saying GA is “time consuming” and start saying that it is “time well spent”. If we can pay thousands of dollars for mutation analysis or sophisticated imaging, and tens of thousands for targeted therapy and surgery, we can surely spend twenty minutes with

older patients to establish whether a treatment is likely to help or harm them. GA is not costly in comparison with other techniques used to guide management. And there is potential for it to save both time and cost by preventing over- and under-treatment, avoidable toxicity, unplanned hospital admissions, and care dependence.

Towards “real life” clinical trials: carrot or stick?

A major problem faced by geriatric oncology is the under-representation of older and less fit patients in pivotal trials. In the era dominated by chemotherapy, we became familiar with the fact that the median age of randomised trial populations was far younger than the median age of the real-world population affected by cancer. In the era of targeted agents and immunotherapy, this situation has not changed. Pivotal trials continue to enrol highly selected patients.

A second problem is that the majority of pivotal studies ignore endpoints particularly relevant to the elderly. These include quality – rather than prolongation – of life, functional outcomes, and the capacity to live independently. So we need additional metrics.



Picture 3: Dr Ponnandai Somasundar (Boston University, USA)

In the “adaptation or revolution” debate chaired by retiring SIOG President Etienne Brain, there was some support for legislation that would require registration or post-registration studies that included only patients aged 65 and over. In essence: no studies relevant to the



elderly, no drug approval! An alternative is to mandate by law the *percentage* of older adults enrolled in pivotal trials, as was done decades ago with the enforced inclusion of women and black Americans in clinical studies. A third approach is to favour incentives, such as patent extension, to encourage pharmaceutical companies to gather efficacy and toxicity data in older adults.

As argued by Siri Rostoft (University of Oslo, Norway), health professionals, patients and advocacy groups are all asking for fair representation of elderly patients in clinical trials. But research with older patients is indeed more challenging; they demand more time; and the populations are less homogeneous. Investigators need to accept this, and funding agencies need to acknowledge it in the financial support they provide. At the minimum, we need to know patients' functional and cognitive status at enrollment, as well as their frailty and comorbidity; and we need to know how these factors change with treatment, so that we can assess real-life outcomes.

Much progress in care of the elderly

None of these recommendations for future studies detracts from the fact that much progress has been made in geriatric oncology. Ponnandai Somasundar (Boston University, USA) described how advances in anaesthesia and the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) approach have contributed greatly to improved outcomes. ERAS, first developed in Denmark by Henrik Kehlet for colonic surgery, is now used for many indications. Key elements are pre-operative optimisation of anaemia,

renal function and comorbidities; use of minimally invasive surgery; optimal fluid management; and planned mobilisation and avoidance of opiates. ERAS in elderly patients was recently supported by a Spanish study (Gonzalez-Aroya et al. *Int J Colorectal Surg*, 2016) that concluded ERAS should be implemented without reservation in elderly colorectal cancer patients having elective surgery. And Laura Lozza (Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy) described how radiotherapy – because of its limited systemic toxicity – can be an excellent option for many older patients, and a possible alternative to surgery for some.

The SIOG conference also heard encouraging data from Loïc Mourey (Toulouse, France) suggesting that immunotherapy – the new star of the medical oncology firmament – can be used in elderly lung, renal, prostate, bladder cancer and melanoma patients with survival benefits similar to those seen in younger patients and without any worse toxicity.

Hence age per se does not decrease the tolerability of many cutting-edge cancer interventions, but it is important to conduct a GA, evaluate individual patient characteristics, and have a clear understanding of treatment objectives.

Laurence Jocaille



Office Manager/Project Coordinator International Society of Geriatric Oncology

e-mail: Laurence.Jocaille@siog.org

Začněte ji léčit včas



PERJETA 

-  **Neoadjuvantní léčba** pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu¹
-  **První linie léčby** pacientů s HER2 pozitivním metastazujícím karcinomem prsu¹

Účinná látka: pertuzumabum. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/13/813/001. **Indikace:** Přípravek PERJETA je indikován k použití v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem u dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím nebo lokálně rekurvenčním neresekovatelným karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění. Přípravek PERJETA je indikován k neoadjuvantní léčbě v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií u dospělých pacientů s HER2-pozitivním, lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na pertuzumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název podávaného přípravku zřetelně zaznamenán (nebo vyznačen) v pacientově dokumentaci. Při použití léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně přípravku PERJETA, byl hlášen pokles ejekční frakce levé srdeční komory. Přípravek PERJETA nebyl hodnocen u pacientů s hodnotou ejekční frakce levé srdeční komory $\leq 50\%$ před léčbou, s anamnézou městnavého srdečního selhání, s poklesem ejekční frakce levé srdeční komory na $< 50\%$ během předchozí adjuvantní léčby trastuzumabem nebo u pacientů se stavy, které mohou negativně ovlivnit činnost levé srdeční komory, nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinu $> 360 \text{ mg/m}^2$ doxorubicinu nebo jeho ekvivalent. Před použitím přípravku PERJETA s antracyklinu má být pečlivě zváženo a vyhodnoceno kardiální riziko v závislosti na potřebě léčby individuálního pacienta. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti ze studie TRYPHAENA, pokud jde o postupné nebo souběžné podávání přípravku PERJETA s epirubicinem jako součástí režimu FEC. Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti týkající se podání přípravku PERJETA s doxorubicinem. Podání přípravku PERJETA bylo spojeno s reakcemi na infuzi a hypersenzitivními reakcemi. Při podání přípravku PERJETA se doporučuje pečlivé sledování pacienta během podávání a po dobu 60 minut po první infuzi a během podávání a po dobu 30 – 60 minut po dalších infuzích. **Klinicky významné interakce:** Nebyly zjištěny žádné známky jakékoli farmakokinetické interakce mezi přípravkem PERJETA a trastuzumabem, docetaxelem nebo dalšími cytostatiky. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky ($> 10\%$) stupně 3 až 4 dle NCI-CTCAE (verze 3) byly neutropenie, febrilní neutropenie a leukopenie a nejčastějšími závažnými nežádoucími příhodami byly febrilní neutropenie, neutropenie a průjem. V klíčové klinické studii CLEOPATRA se dysfunkce levé srdeční komory po dalším roce sledování vyskytla s frekvencí $< 10\%$ (5,4% ve skupině léčené přípravkem PERJETA a 8,6% ve skupině s placebem, včetně symptomatické systolické dysfunkce levé srdeční komory u 1,2% ve skupině léčené přípravkem PERJETA a 3,3% pacientů ve skupině s placebem). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená úvodní dávka přípravku PERJETA je 840 mg podaná v intravenózní infuzi trvající 60 minut následovaná každé 3 týdny udržovací dávkou 420 mg podávanou po dobu 30 až 60 minut. Léčivé přípravky mají být podávány postupně. Přípravek PERJETA a trastuzumab mohou být podány v libovolném pořadí. Pokud je pacient léčen docetaxelem, má být podán po přípravku PERJETA a trastuzumabu. Po každé infuzi přípravku PERJETA a před zahájením další infuze trastuzumabu nebo docetaxelu se doporučuje období 30 až 60 minut sledování. Pacienti mají být léčeni přípravkem PERJETA do progresu nemoci nebo do nepříjemné toxicity. **Dostupná balení přípravku:** PERJETA 420 mg koncentrát pro infuzní roztok. Jedna injekční lahvička se 14 ml koncentrátu obsahuje pertuzumabum 420 mg o koncentraci 30 mg/ml. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku během používání po dobu 24 hodin při teplotě 30°C . Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je za další použití a uchování před použitím odpovědný uživatel. **Datum poslední revize textu:** 15. 9. 2016. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci HER2-pozitivního metastazujícího karcinomu prsu, v indikaci neoadjuvantní léčby HER2-pozitivního karcinomu prsu úhrada nebyla dosud stanovena.** Další podmínky viz. www.sukl.cz.

Varování pro těhotné a potenciálně těhotné ženy - Používání přípravku PERJETA je třeba se vyhnout během těhotenství, pokud by potenciální benefit pro matku nepřevážil potenciální riziko pro plod. Neexistují žádné studie týkající se přípravku PERJETA u těhotných žen a bezpečné užívání přípravku PERJETA během těhotenství a laktace nebylo prokázáno. - Před zahájením užívání přípravku PERJETA ověřte, zda není žena těhotná. Ženy s možností otěhotnění by měly užívat účinnou antikoncepci při léčbě přípravkem PERJETA nebo po dobu 6 měsíců od poslední dávky. - Pacientky, které otěhotněly během léčby přípravkem PERJETA nebo do 6 měsíců od poslední dávky, je nutné pečlivě monitorovat pro oligohydramnion. - Jestliže byl přípravek PERJETA užíván během těhotenství nebo pacientka během léčby nebo 6 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 PERJETA během těhotenství a dále v prvním roce života kojenče. To umožní společnosti Roche/Genentech lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku PERJETA a poskytovat náležitě informace zdravotnickým orgánům, poskytovatelům zdravotnické péče a pacientům.

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

1. PERJETA: Souhrn údajů o přípravku 15. 9. 2016


pertuzumab



▼ P. Tesařová

Onco Update Europe

V první dekádě nového tisíciletí se objevila prázdninová konference pro mladé onkology v Luganu (ECLU), kterou organizovalo ESMO (European society for medical oncology). Jejím cílem bylo shrnout ve dvoudenní „nalejvárně“ všechny novinky v klinické onkologii za poslední rok. Kromě zhuštěných informací o celém širokém spektru onkologických diagnóz bylo možné v rámci programu i diskuzí s účastníky potkat množství významných kapacit v oboru, ale také mladé, nadšené a velmi nadějně onkology, jako je například Fabrice Andre nebo Serena di Cosimo.

ECLU konference se však nedožila, pravděpodobně z finančních důvodů, roku 2010, a od té doby tady žádný podobný kongres nebyl. Až letos jsem mohla navštívit již druhý ročník Onco Update Europe konference, konané v listopadu v Budapešti, která má podobný cíl, jako

mělo ECLU, a podle mých zkušeností jej opravdu dobře naplňuje. Významní evropští odborníci vám za hodinu řeknou všechno, co je nového u té které onkologické diagnózy, a pokud něčemu nerozumíte, rádi vám všechno v rámci bohaté diskuze osvětlí.

Nemám jiný důvod k reklamě pro tuto konferenci, než její užitečnost a časovou úspornost. Jistě si řeknete, že dobrých konferencí je v Evropě každoročně celá řada. Důležité však je, že Onco Update Europe, se bude tento rok konat ve dnech 24.–25. 11. v Praze. Bylo by určitě škoda takovou příležitost promarnit.

*doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha
e-mail: petra.tesarova@lf1cuni.cz*

31

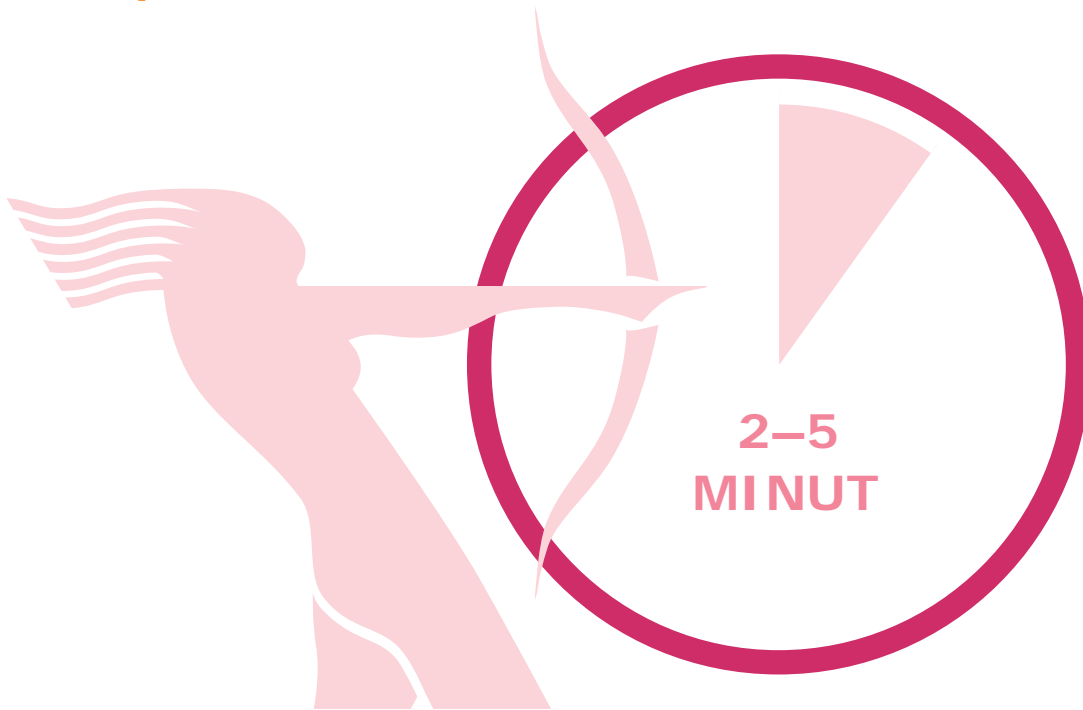


Parlament – jedna z dominant Budapešti

Roche

Herceptin® SC

Aplikace během 2-5 minut⁷



Účinnost a bezpečnost je srovnatelná s přípravkem Herceptin IV^{2,6}



Určen k okamžité aplikaci, šetří čas zdravotnického personálu^{1,2,3,4}



Významně preferován pacienty⁵

Reference: 1. De Cock E, Semiglazov V, Lopez Vivanco G, et al. Time savings with trastuzumab subcutaneous vs intravenous administration: a time and motion study. Abstract. St. Gallen Breast Cancer Conference 2013 2. Ismael F, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer: phase 3, randomised, open-label, multicentre (neo)adjuvant HannaH study. Lancet Oncol 2012; 13:869-878 3. Pivov X, Gligorov J, Müller V et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. Lancet Oncol 2013;14:962-70 4. Perez-Garcia J, Cortes J. A roadmap for accelerated drug approval in breast cancer? (Editorial) Lancet Oncol 2012; 13(9): 850-851. 5. Pivov X, Gligorov J, Muller M, et al. Patient preference for subcutaneous trastuzumab via handheld syringe versus intravenous infusion in HER2-positive early breast cancer: Cohort 2 of the PrefHer study. Poster. San Antonio Breast Cancer Symposium 2013 6. Jankovic S, Dank M, Frasci G, et al. Additional safety results of HannaH: A Phase III randomised, open-label, international study of the subcutaneous formulation of trastuzumab (H) in HER2-positive early breast cancer patients. Poster presentation at the 37th European Society for Medical Oncology conference, Vienna, Austria, 28 September – 2 October 2012 (Poster 271P). 7. Herceptin: Souhrn údajů o přípravku 15.9.2016

HERCEPTIN® 600 mg/5 ml injekční roztok - Základní informace o přípravku.

Účinná látka: trastuzumabum. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/00/145/002. **Indikace:** Přípravek Herceptin je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER-2-positivním metastazujícím karcinomem prsu: v monoterapii k léčbě pacientů, kteří byli pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně 2 chemoterapeutickými režimy. Předchozí chemoterapie přitom musí zahrnovat antracyklin a taxan, s výjimkou pacientů, pro které jsou tyto látky nevhodné. K léčbě pacientů s pozitivním testem na hormonální receptory, u kterých nebyla předchozí hormonální léčba úspěšná, s výjimkou pacientů, pro které je hormonální léčba nevhodná; v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastazujícího nádorového onemocnění; v kombinaci s inhibitory aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem. Přípravek Herceptin je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu: po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní); po adjuvantní chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem; v kombinaci s adjuvantní chemoterapií obsahující docetaxel a karboplatinu; v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií s následným podáním přípravku Herceptin v adjuvantní léčbě při lokálně pokročilém onemocnění (včetně inflamatorního) nebo nádoru > 2 cm v průměru. Přípravek Herceptin má být podáván pouze pacientům s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu, jejichž nádory mají buď zvýšenou expresi HER2 nebo jejichž nádory vykazují amplifikaci genu HER2 pokud byla stanovena přesnou a ověřenou metodou. Přípravek Herceptin by měl být podáván pouze pacientům s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu, jejichž nádory mají buď zvýšenou expresi HER2 nebo jejichž nádory vykazují amplifikaci genu HER2 pokud byla stanovena přesnou a ověřenou metodou. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku Herceptin pro podkožní podání je 600 mg v 5 ml bez ohledu na tělesnou hmotnost pacienta. Není nutná úvodní nasycovací dávka. Tato dávka se musí podat podkožně po dobu 2-5 minut každé 3 týdny. **Kontraindikace:** Pacienti se známou přecitlivělostí na trastuzumab, myši proteiny, hyaluronidázu nebo na některou z pomocných látek. **Těžká klidová dušnost** v důsledku komplikací pokročilého maligního onemocnění nebo dušnost vyžadující léčbu kyslíkem. **Upozornění:** Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů. Pacienti léčení přípravkem Herceptin mají vyšší riziko vzniku měštnavého srdečního selhávání nebo asymptomatické kardiální dysfunkce. Tyto příhody byly pozorovány u pacientů, kteří dostávali přípravek Herceptin samotný nebo v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem, především v návaznosti na chemoterapii antracykliny (doxorubicin nebo epirubicin). Může se jednat o srdeční selhávání středního až těžkého stupně, které v některých případech vedlo až k úmrtí pacienta. Zvýšená opatrnost je nutná též u pacientů se zvýšeným kardiálním rizikem. Pokud během léčby přípravkem Herceptin dojde k symptomatickému srdečnímu selhávání, má být léčeno standardní léčbou vhodnou pro tento účel. U většiny pacientů v klíčových klinických studiích, u kterých vzniklo měštnavé srdeční selhávání nebo asymptomatická kardiální dysfunkce však došlo ke zlepšení při standardní léčbě měštnavého srdečního selhávání inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu nebo blokátorem receptoru angiotensinu a beta-blokátorem. Většina pacientů s kardiálními příznaky a jasným klinickým benefitem z léčby přípravkem Herceptin pokračovala v léčbě, aniž by došlo k další kardiální příhodě. **Klinicky významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. V klinických studiích nebyly pozorovány dle výsledků analýzy populární farmakokinetiky klinicky významné interakce se souběžnou medikací. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** K nejzávažnějším a/nebo nejčastějším dosud hlášeným nežádoucím účinkům při podání přípravku Herceptin (nitrožilní nebo podkožní podání) patří srdeční dysfunkce, reakce související s podáním, hematologická toxicita (zejména neutropenie), infekce a plícní nežádoucí příhody. Profil bezpečnosti přípravku Herceptin pro podkožní podání (hodnocený u 298 pacientek léčených přípravkem pro nitrožilní podání a u 297 pacientek léčených přípravkem pro podkožní podání) v klíčové studii u časného karcinomu prsu byl podobný jako známý profil bezpečnosti přípravku pro nitrožilní podání. Závažné nežádoucí příhody (z nichž většina byla identifikována na základě nové nebo prodloužené stávající hospitalizace) 14,1 % při přípravku pro nitrožilní podání versus 21,5 % při přípravku pro podkožní podání. Rozdílná četnost závažných nežádoucích příhod mezi oběma přípravky je dán především výskytem infekce s neutropenií nebo bez neutropenie (rozdíl 3,7 %) včetně pooperačních infekcí v ráně a kardiálními příhodami (rozdíl 1,0 %), reakce související s podáním: 37,2 % při přípravku pro nitrožilní podání versus 47,8 % při přípravku pro podkožní podání, hypertenze 4,7 % při přípravku pro nitrožilní podání versus 9,8 % při přípravku pro podkožní podání. **Farmakovigilancní program:** • Pokud pacientka otěhotní během léčby přípravkem Herceptin nebo během 7 měsíců po podání poslední dávky, nahlaste prosím okamžitě těhotenství na kontakt Roche, pro hlášení nežádoucích účinků české republik. pa_susar@roche.com či na 602 298 181. • V průběhu těhotenství, při kterém byl plod vystaven účinku přípravku Herceptin a během prvního roku života kojenče, budete požádáni o poskytnutí doplňujících informací. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku Herceptin a poskytnout příslušné informace regulačním autoritám (SUKL), zdravotnickým pracovníkům a dalším pacientům.

Varování pro těhotné a potenciálně těhotné ženy • Během těhotenství by se přípravek Herceptin neměl užívat, pokud potenciální přínos pro matku nepřevyšuje potenciální riziko pro plod. Máme k dispozici pouze omezené množství dat týkajících se užívání přípravku Herceptin během těhotenství. Bezpečnost užívání přípravku Herceptin během těhotenství a kojení nebyla stanovena. • Nejsou k dispozici žádná data týkající se plodnosti. • Po uvedení přípravku na trh byly od těhotných žen užívajících přípravek Herceptin hlášeny případy poruchy růstu ledvin u plodu a/nebo funkční poškození související s oligohydramniem, některé případy byly spojeny s fatální plícní hypoplazií plodu. • Před zahájením léčby přípravkem Herceptin ověřte, zda není žena těhotná. Ženy s možností otěhotnění by měly během léčby přípravkem Herceptin a 7 měsíců po podání poslední dávky přípravku Herceptin používat účinnou formu antikoncepce. • Pečlivě sledujte pacientky, které otěhotní během terapie přípravkem Herceptin nebo 7 měsíců po podání poslední dávky, kvůli riziku rozvoje oligohydramniom. • Není známo, jestli přípravek Herceptin přechází do mateřského mléka. Protože lidský IgG1 přechází do mateřského mléka a potenciální riziko poškození plodu není známo, ženy by během terapie přípravkem Herceptin a 7 měsíců po jejím ukončení neměly kojit.

Dostupná balení přípravku: Injekční lahvička obsahuje 5 ml roztoku (600 mg trastuzumabu). Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku. **Podmínky uchování:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. Protože přípravek Herceptin neobsahuje žádnou ochrannou antimikrobiální látku, má být z mikrobiologického hlediska použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je třeba používat vhodnou aseptickou techniku. **Datum poslední revize textu:** 15.9.2016. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Podmínky úhrady** viz www.sukl.cz. Další informace o přípravku získáte z platného **Souhrnu údajů o přípravku Herceptin nebo na adrese:** Roche s.r.o., Futurama Business Park Blů 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) www.ema.europa.eu.



Herceptin® SC
trastuzumab
subcutaneous



▼ M. Wagnerová, H. Garanová

Subkutánne vs. intravenózne podanie trastuzumabu z pohľadu onkológa

Súhrn

Pre subkutánnu aplikáciu bol vyvinutý trastuzumab (SC), ktorý v porovnaní so štandardnými intravenóznymi infúziami trastuzumabu zaistil nielen väčšie pohodlie pacientok, ale aj lepšie využívanie zdrojov. V randomizovanej, medzinárodnej, otvorenej klinickej štúdii fázy III HANNAH, zameranej na (neo)adjuvantnú liečbu pacientok s HER2-pozitívnym, operabilným, lokálne pokročilým, alebo zápalovým karcinómom prsníka sa porovnával farmakokinetický profil, účinnosť a bezpečnosť subkutánnej a intravenózne aplikácie trastuzumabu u pacientok s HER2-pozitívnym karcinómom prsníka. Pacientky boli náhodne rozdelené do 2 skupín. K intravenózne aplikácii bolo randomizovaných 299 pacientok a ku subkutánnej aplikácii 297 pacientok. Z hľadiska farmakokinetického profilu a tiež účinnosti, subkutánnu aplikáciu trastuzumabu (ktorá trvala približne 5 minút) nevedla k horším výsledkom ako u štandardneho intravenózneho podania. Obidva spôsoby podávania majú i podobný bezpečnostný profil, preto subkutánnu formu predstavuje validnú liečebnú alternatívu.

Kľúčové slová: *trastuzumab SC, HER2-pozitívny karcinóm prsníka*

Summary

For potential improvements in patient convenience and resource has been developed subcutaneous formulation of trastuzumab use compared with standard intravenous infusion of the drug. The HANNAH study was a phase III randomised, international, open label, trial in the (neo)adjuvant setting of patient with HER2-positive, operable, locally advanced or inflammatory breast cancer were compared the pharmacokinetic profile, efficacy, and safety of the subcutaneous and intravenous formulation in patients with HER2-positive early breast cancer. Patients were randomly assigned for 2 group,

299 of them to receive intravenous trastuzumab and 297 patients to receive subcutaneous trastuzumab. Subcutaneous trastuzumab, administered over 5 minutes, has a pharmacokinetic profile and efficacy non-inferior to standard intravenous administration, with a similar safety profile to intravenous trastuzumab, and therefore offers a valid treatment alternative.

Key words: *trastuzumab SC, HER2-positive breast cancer*

Úvod

Karcinóm prsníka je celosvetovo najčastejším zhubným nádorovým ochorením u žien. Predstavuje asi 30% všetkých nádorov u žien. Incidencia sa každoročne zvyšuje o 1–2% v mnohých krajinách. Ročne sa celosvetovo diagnostikuje asi 1 040 000 nových prípadov. Slovenská republika sa hodnotami štandardnej incidence karcinómu prsníka zaraďuje ku krajinám so stredným výskytom. V posledných dekádach je jednoznačný trend vzostupnej incidence pri stabilizovanej až klesajúcej mortalite. Je dnes známe, že rôzny klinický priebeh ochorenia u pacientov s histologicky identickými nádormi je výsledkom molekulárnych rozdielností malígnych nádorov. Štandardy v liečbe rakoviny prsníka sa tvoria na základe výsledkov rozsiahlych klinických štúdií, každý terapeutický postup by mal byť prispôbený potrebe jednotlivých pacientok, dominuje snaha o individualizáciu indikácie podávanej liečby, s ohľadom na biologickú povahu nádoru a charakteristiku pacientky. Malígne nádory prsníka sú klinicky heterogénne ochorenia a existujúce histologické klasifikácie nie sú schopné úplne zachytiť rôznorodosť klinického priebehu tohto ochorenia. Histologický typ, grading, veľkosť nádoru, postih lymfatických uzlín, pozitívita expresie ER a HER2-receptor status (nadprodukcia alebo amplifikácia HER2-) vplyvajú na prognózu a pravdepodobnosť odpovede na systémovú liečbu. Len molekulárna klasifikácia umožňuje rozlíšiť nádory rovnakého histolo-



gického obrazu, ale rozdielnych biologických vlastností a tým rozdielnej liečebnej odpovede (7, 11).

HER2-pozitivita tumoru sa stanovuje imunohistochemicky a hybridizačnými technikami na zistenie amplifikácie. Až 20–25 % pacientok s diagnózou rakoviny prsníka má amplifikáciu génu HER2-, čo vedie k overexpresii proteínu. Len u cca 5 % pacientok s overexpresiou HER2- nie je prítomná amplifikácia génu. HER2-pozitívne nádory prsníka tvoria samostatnú skupinu v rámci molekulovej klasifikácie. Tumory majú agresívnejšie správanie, s vyššou mitotickou aktivitou, zvýšenou invazivitou a schopnosťou bunkovej motility, čo vedie k skorším a častejším relapsom ochorenia po primárnej multimodálnej liečbe. Navyše, HER2-pozitivita je často zistená u nádorov s absenciou hormonálnych receptorov (estrogénové a progesterónové), čo je negatívnym prognostickým údajom (3, 4).

HER2-pozitivita vyžaduje zásah cielej liečby. Mechanizmus účinku cielej liečby sa líši od účinku tradičnej chemoterapie. Cieľená liečba u karcinómu prsníka v podobe monoklónových protilátok, či malých molekúl zásadne ovplyvnila liečebné výsledky na úrovni adjuvancie, neoadjuvancie či liečbe metastatickej choroby (2, 11, 12).

Adjuvantná liečba

Trastuzumab, rekombinantná humanizovaná monoklónová protilátka typu IgG1 proti receptoru ľudského epidermálneho rastového faktora HER2-viažúca sa na extracelulárnu časť receptora, je dostupná v adjuvantnej liečbe HER2-pozitívnych tumorov prsníka v kombinácii s cytostatikom u pacientok s postihnutím lymfatických uzlín, resp. u nádorov s vysokým rizikom aj pri negatívite lymfatických uzlín. Inhibuje proliferáciu nádorových buniek vykazujúcich nadmernú expresiu receptora HER2-. Účinnosť podania trastuzumabu v adjuvantnej intencii preverili rozsiahle celosvetové klinické štúdie (napr.: FinHER /232/; BCIRG ACT /2147/; BCIRG TCH /2148; HERA /3581/; NSABP-B31, NCCTG N9831 /3968/). Pridanie trastuzumabu do adjuvantného podania jednoznačne predĺžilo bezrelapsovú prežívania pacientok, čo následne ovplyvnilo aj dĺžku celkového prežívania (15, 18).

Neoadjuvantná liečba

Percento patologických CR je v neoadjuvantnej liečbe karcinómu prsníka závislé od histológie tumoru a aplikovanej liečby. Neoadjuvantná chemoterapia je indikovaná u veľmi heterogénnej skupiny nádorov. O type

liečby rozhoduje nielen biologická variabilita (stav receptorov, stav HER2-), ale tiež individuálna variabilita (PS, vek, komorbidita, rozsah ochorenia) (5, 6).

Horšiu prognózu predstavujú nádory HER2-pozitívne. Nová molekulárna klasifikácia karcinómov prsníka podľa génovej expresie na lumnálnny typ A, B a basal-like typ umožňuje aj v tejto liečebnej stratégii individualizovaný liečebný prístup. Z biologických látok aplikácia trastuzumabu v neoadjuvantnej forme prináša patologické kompletné remisie od 18–65%. Dnes máme k dispozícii výsledky klinickej štúdie NOAH, Gepar Quatro, výsledky triálu z MDACC a viaceré výsledky prevažne II fázy klinického skúšania, ktoré potvrdzujú prínos trastuzumabu (5, 6, 16, 17).

Trastuzumab s chemoterapiou je dnes štandardnou liečebnou možnosťou u HER2-pozitívnych lokálne pokročilých karcinómov prsníka vrátane inflamatorneho typu.

U metastatického karcinómu prsníka majú pacientky s HER2-pozitivitou najväčšiu šancu na lepšie dosiahnutie odpovede a predovšetkým dlhšie prežívanie pri zaradení trastuzumabu do liečebných režimov. Najčastejšie miesta výskytu metastáz sú u tejto populácie skelet, pečeň a CNS. Skúsenosti s takouto liečbou naznačujú, že význam lieku je výrazne vyšší než prínos akejkoľvek chemoterapie. Dôležitou skutočnosťou je význam blokady HER2 dlhodobo alebo trvalo (11).

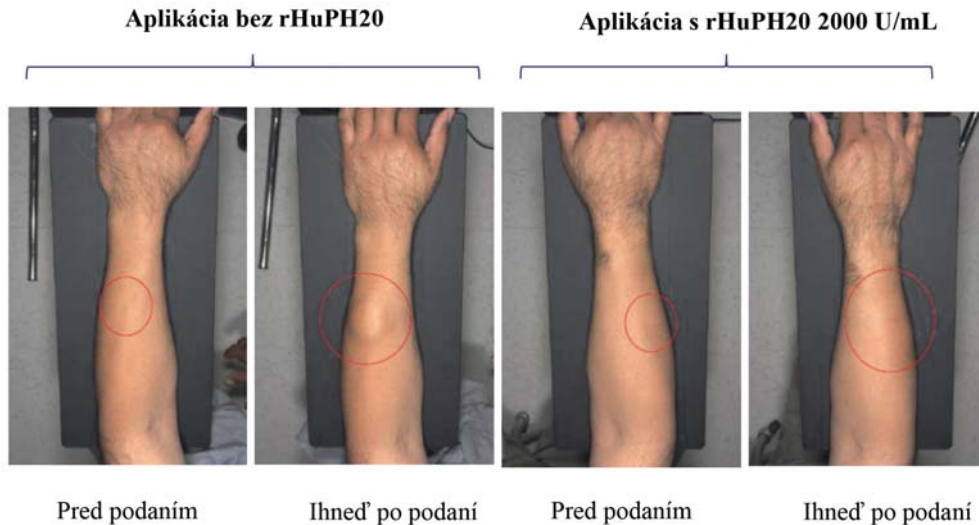
Aj keď sa multimodálnou liečbou a zaradením nových látok do liečebných protokolov posunula latka odpovedí a prežívania HER2-pozitívnych karcinómov, doterajšie výsledky nie sú uspokojivé a preto je potrebné hľadať nové liečebné stratégie a pre zlepšenie kvality života pacientok aj nové formy podania.

Subkutánná forma podania

Subkutánná forma podania je novou možnosťou šetrnejšej a komfortnejšej aplikácie trastuzumabu. Klinický výskum tejto formy podávania trastuzumabu prebiehal od roku 2010. Počas výskumu sa vyvinuli 2 formy aplikácie a to injekčnou striekačkou alebo tzv. samoaplikátorom. Klinické skúšanie sa opieralo o I/II fázu skúšania BP22023 na určenie a potvrdenie dávky, za čím nasledovalo porovnanie medzi subkutánnou a intravenóznou aplikáciou trastuzumabu cestou klinickej štúdie III fázy HANNAH. Výsledky boli doplnené farmakokinetickou štúdiou Ph I BO25532 na porovnanie manuálnej injekcie



Obrázok č. 1: Miesto aplikácie s alebo bez rekombinantnej ľudskej hyalunidázy



a jednorázového samoaplikátora. Preferencia pacientov bola sledovaná klinickou štúdiou Preffer a bezpečnosť aplikácie triálom Ph III MO 28048 SafeHer (19).

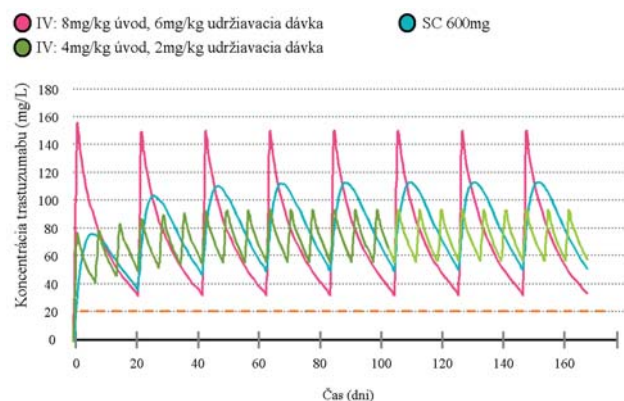
Dôvody pre zavedenie subkutánnej (SC) formy namiesto intravenózne (IV) zahŕňali klinickú účinnosť v podobe možnosti porovnateľnej účinnosti, farmakokinetiky a bezpečnosti oboch aplikácií. Ďalším závažným dôvodom bola potreba pacienta s možnosťou preferencie a spokojnosti a zlepšenia kvality života a v neposlednej miere to bola aj potreba lekárov s možnosťou optimalizácie zdrojov v zdravotníctve, so skráteným časom podania, bez potreby personálu, infúzných súprav, bez času na prípravu infúzneho roztoku.

SC aplikácia väčšieho objemu je limitovaná štruktúrou a fyziológiou podkožného tkaniva. Je tvorené maticou vlákien kolagénu a kyseliny hyaluronovej, ktoré limitujú subkutánne podanie objemu väčšieho ako 1 ml. Preto bola nová forma podávania trastuzumabu špeciálne upravená pomocou rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy (rHuPH20), ktorá vedie k dočasnému otvoreniu subkutánneho priestoru v mieste aplikácie a umožňuje tak podanie väčšieho objemu tekutiny. Význam rHuPH20 je založený na prechodnej hydrolýze hyaluronanu v podkožnej maticovej štruktúre, ktorá vedie k zníženiu viskozity a lepšiemu vstrebávaniu podkožne podaného lieku do cirkulácie. rHuPH20 bola teda vyvinutá k subkutánnej (SC)

aplikácii ako rýchla a pohodlná alternatíva k 3-týždňovému intravenóznemu (IV) režimu (1, 8, 9, 14, 20).

Podáva sa fixná dávka 600 mg/5ml s.c. počas 5 minút. Nasycovacia dávka nie je nutná. Táto dávka bola stanovená na základe farmakokinetických dát zo štúdie fázy I/ Ib, ktorá dokázala, že pri uvedenej SC dávke sa dosiahne rovnaká priebežná koncentrácia v sére ako pri podaní IV. Obrázok č. 2 predstavuje farmakokinetické profily, ktoré ukazujú porovnateľnú účinnosť SC a IV formy podania trastuzumabu.

Obrázok č. 2: Porovnateľná účinnosť SC a IV formy





Ciel štúdie HANNAH a metódy

Štúdia HannaH je multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia III fázy klinického skúšania, porovnávajúca účinnosť, farmakokinetiku a bezpečnosť SC trastuzumabu v kombinácii s chemoterapiou v IV. podaní. Išlo o pacientky HER2-pozitívne, operabilné, lokálne pokročilé aj s inflamatórnym karcinómom prsníka, liečené neoadjuvantne chemoterapiou v kombinácii s trastuzumabom. Cieľom štúdie bolo dokázať non-inferioritu režimu zo SC alebo IV podaným trastuzumabom. Do štúdie boli zaradené pacientky staršie ako 18 rokov s novodiagnostikovaným invazívnym HER2-pozitívnym karcinómom prsníka (klinické štádium I–III) bez metastatického postihnutia. Pacientky boli randomizované v pomere 1 : 1 k liečbe IV alebo SC trastuzumabom (10).

Pacientky absolvovali neoadjuvantne 8 cyklov 3 týždňového trastuzumabu v SC alebo IV podaní. Trastuzumab IV bol aplikovaný každé 3 týždne v dávke 8 mg/kg nasycovacia dávka a 6 mg/kg ako udržiavacia dávka. Trastuzumab SC bol podávaný vo fixnej dávke 600mg v 5 ml roztoku počas 5 minút jeden krát za 3 týždne. Chemoterapia pozostávala zo 4 cyklov docetaxelu (75 mg/m²) každé 3 týždne, po ktorej nasledovali cykly chemoterapie fluorouracilu

500 mg/m², epirubicinu (75 mg/m²) a cyclophosphamidu 500 mg/m² každé 3 týždne (10).

Primárnym cieľom sledovania bola koncentrácia trastuzumabu (C_{trough}) v plazme pred 8 cyklom predoperačne a patologická kompletná remisia (pCR) (obrázok č. 3).

Výsledky

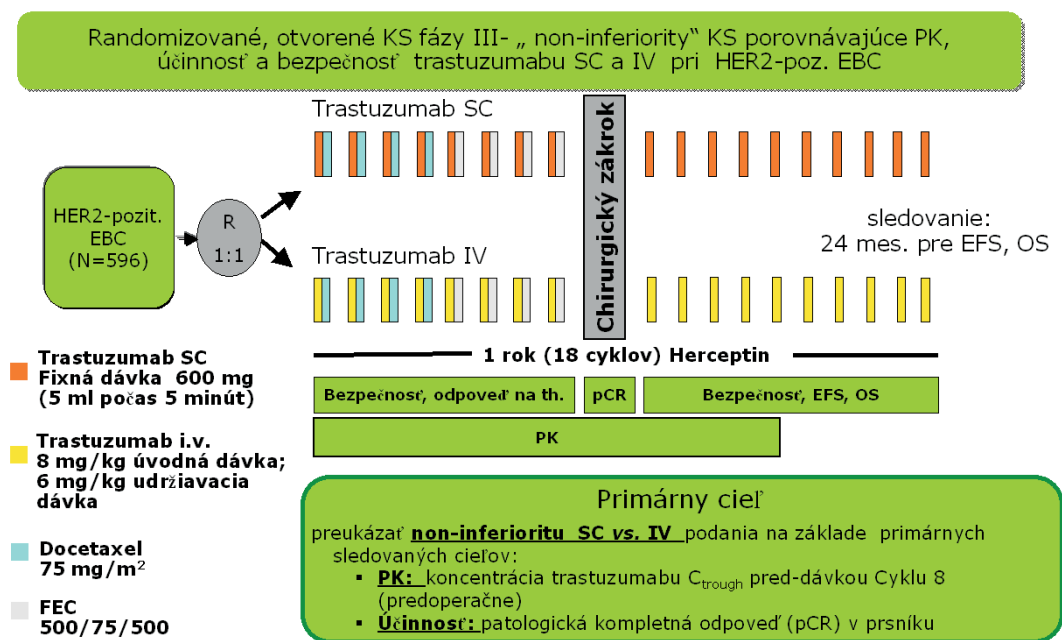
Do skupiny IV bolo zaradených 299 pacientok do skupiny SC 297 pacientok. Geometrický priemer predoperačných plazmatických koncentrácií C_{trough} bol v skupine IV aplikácie 51,8 μ/ml (variačný koeficient 52,5%) a v skupine SC aplikácie 69,0 μ/ml (55,8 %).

Geometrický priemer pomeru C_{trough} v skupine IV 1,33 (90% CIU:1,24–1,44). Celkom 107 (40,7%) pacientok v skupine IV a 118 (45,4%) v skupine SC dosiahlo pCR. Rozdiel medzi skupinami bol 4,7% (95% CI: –4,0–13,4).

Trvanie aplikácie je na obrázku č. 4.

SC podávaný trastuzumab tak splnil kritéria pre non-inferioritu v porovnaní s IV formou v obidvoch primárne sledovaných cieľoch (10).

Obrázok č. 3: Design štúdie HANNAH



Ismael G et al. *Lancet Oncol* 2012; 13: 869–78.



Tabulka č. 1: Farmakokinetické profily SC a IV formy

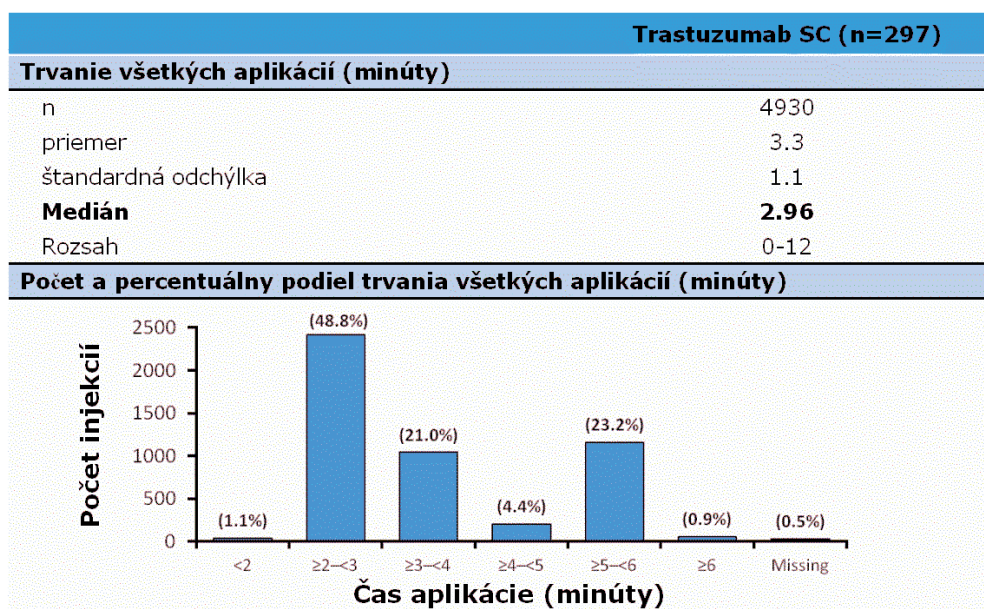
	Subkutánný trastuzumab (n = 235)	Intravenózný trastuzumab (n = 235)
Primárne farmakokinetické parametre		
C_{trough} pred podaním dávky v 8. cykle		
priemer	78,7 ± 43,9 µg/ml	57,8 ± 30,3 µg/ml
geometický priemer	69,0 µg/ml (variačný koeficient 55,8 %)	51,8 µg/ml (variačný koeficient 52,5 %)
Sekundárne farmakokinetické parametre		
pacienti s > 20 µg/ml pred podaním dávky v 8. cykle	227 (97 %)	232 (98,7 %)
priemerná c_{max} (± SD) v 7. cykle	149 µg/ml (64,8)	221 µg/ml (118,0)
priemerný t_{max} (± SD) v 7. cykle	4,12 dňa (2,91)	0,05 dňa (0,04)
priemerná AUC _{0–21. deň} (±SD)	2268 µg/ml · deň (875)	2056 µg/ml · deň (598)
geometrický priemer AUC _{0–21. deň}	2108 µg/ml · deň (variačný koeficient 38,5 %)	1978 µg/ml · deň (variačný koeficient 29,1 %)

Legenda: AUC_{0–21. deň} – plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie 0.–21. deň, c_{max} – maximálna plazmatická koncentrácia, t_{max} – čas dosiahnutie c_{max}

Zdroj: Ismael G. et al. *Lancet Oncol* 2012 Sep; 13(9): p. 869–878.

37

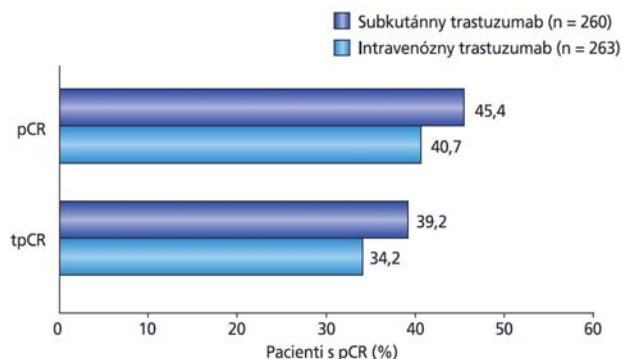
Obrázok č. 4: Trvanie SC aplikácie



Zdroj: Pivov X. et al., Ismael G. et al. *Lancet Oncol* 2012 Sep; 13(9): p. 869–878.



Obrazok č. 5: Podiel pacientok s patologickou kompletnou remisiou



Vysvetlivky
 pCR – patologická kompletná odpoveď, definovaná ako neprítomnosť invazívnych neoplastických buniek v tkanive prsníka
 tpCR – celková patologická kompletná odpoveď, definovaná ako neprítomnosť invazívnych neoplastických buniek v tkanive prsníka a v lymfatických uzlinách

V rámci klinickej štúdie HANNAH boli vyšetrované aj protilátky proti trastuzumabu, ale tiež proti excipientu, ktorý predstavuje rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20). Nenašiel sa vplyv na farmakokinetiku, účin-

nosť a bezpečnosť liečby. Na porovnanie imunogenického profilu IV a SC trastuzumabu však bude nutné dlhšie obdobie sledovania.

Nežiaduce účinky

Výskyt nežiaducich účinkov 3–5 stupňa bol podobný v oboch skupinách. Najčastejšia toxicita bola registrovaná v podobe neutropenie (33,2% v skupine IV a 29,0% v skupine SC), nasledovala leukopenia (5,7 vs 4,0%) a febrilná neutropenia (3,4 vs 5,7 %). Kardiálna bezpečnosť bola únosná a porovnateľná (tabuľka č. 2).

Účinnosť liečby uvedenej štúdie je v súlade s publikovanými údajmi neoadjuvatných štúdií NOAH a Gepar Quatro. Non- inferiorita režimu podkožne podaného trastuzumabu bola dokázaná. Neoadjuvantná aplikácia trastuzumabu v štúdií HANNAH bola zvolená pre možnosť rýchleho zhodnotenia účinku pomocou patologickej kompletnej remisie. Významným prínosom aplikácie trastuzumabu SC je odbúranie nutnosti mnohokrát náročnej IV aplikácie. Možnosť subkutánneho podania trastuzumabu významne zvýši kvalitu života pacientok, tak ako to potvrdili aj výsledky prospektívnej randomizovanej klinickej štúdie Preffer (10).

Tabuľka č. 2: HannaH – bezpečnosť a tolerancia 20 mes. follow-up (FU)

	Trastuzumab IV n = 298	Trastuzumab SC n = 297
Celkový počet pac. s aspoň jednou NU, n (%)¹	282 (95)	290 (98)
vážne (stupeň ≥ 3) NU	156 (52)	159 (54)
závažné NU (SAEs)	40 (13)	65 (22)
úmrť kvôli NU	2 (< 1)	4 (1)
Kardiálna bezpečnosť, n (%)		
asymptomatické zníženie LVEF*	11 (4)	9 (3)
kardiálne NU (akýkoľvek stupeň ≥ 3)	39 (13)	38 (13)

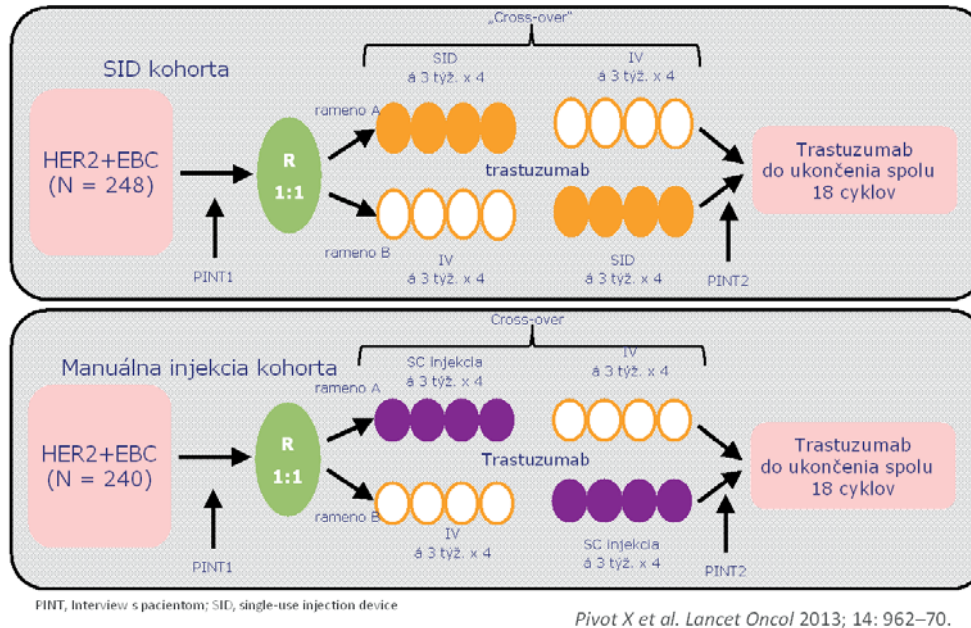
Při 20 mesačnom FU celkovo, bezpečnostné profily Herceptinu SC a IV sú porovnateľne a konzistentné so známym bezpečnostným profilom Herceptinu IV.

Populácia bezpečnosti: *LVEF $\downarrow \geq$ bodov od začiatku pod 50 %.

Zdroj: ISMAEL G. *Eta l. Lancet Oncol* 2012; 13: p. 869–878.



Obrázok č. 7: Design klinickej štúdie PrefHer



Poznámka: Randomizácia bola stratifikovaná podľa de novo vs non-de novo pac. liečených trastuzumabom, na vyváženie počtu pacientok pred vstupom do štúdie liečených IV trastuzumabom.

PrefHer klinická štúdia

Ide o štúdiu porovnávajúcu preferenciu pacientok IV a SC aplikácie trastuzumabu. Do štúdie boli zaradené pacientky po operácii pre karcinóm prsníka a po skončení (neo)adjuvantnej chemoterapie. Pacientky boli následne randomizované do skupiny s IV podaním 4 cyklov trastuzumabu s následnou aplikáciou 4 cyklov SC trastuzumabu. Podanie sa uskutočnilo buď injekčnou striekačkou, alebo samoaplikátorom špeciálne pripraveným pre možnosť SC podania. Druhé rameno tvorili pacientky s obrátenou sekvenciou podávania trastuzumabu. V skupine IV bola aplikovaná štandardná dávka 6 mg/m² a v skupine SC 600 mg fixná dávka. Obe aplikácie sa diali v 3 týždňovom režime. Pacientky počas sledovania vyplňovali dotazníky preferencie jednotlivých aplikácií pred zahájením a po 8 cykle liečby (13, 14). Design štúdie PrefHer je na obrázku č. 7.

Výsledky PrefHer klinickej štúdie

Do štúdie bolo celkovo zaradených 488 pacientok. Do ramena so samoaplikátorom 248 pacientok a do ramena s injekčnou ihlou 240 pacientok. Analýzy dotazníkov

potvrdili, že SC podanie samoaplikátorom preferuje 216 pacientok (91%; 95% CI 87,2–94,7; p < 0,0001). Len 16 pacientok uprednostnilo IV aplikáciu (6,8%) a len 4 pacientky nemali žiadny názor. V ramene s injekčnou ihlou preferovalo SC aplikáciu 86% pacientok. Celkove SC aplikáciu uprednostnilo 89% pacientok. Hlavným dôvodom preferencie SC formy aplikácie trastuzumabu z údajov dotazníkov bola časová úspora, znížená bolesťivosť a menší dyskomfort liečby (13, 14).

Záver

Nová metóda SC aplikácie trastuzumabu preverená cestou štúdie HANNAH má rovnakú účinnosť, málo nežiadúcich účinkov, aplikácia je oveľa pohodlnejšia, šetriaca žilový systém pacientok. Päť minútové SC podanie má farmakokinetický profil aj účinnosť non-inferiornu oproti štandardnému IV podaniu. Porovnanie charakteristických vlastností trastuzumabu SC a IV je uvedené v tabuľke č. 3.

Európskou liekovou komisiou bola SC forma trastuzumabu schválená v auguste roku 2013. Do systému úhrad



Tabuľka č. 3: Porovnanie charakteristických vlastností trastuzumabu SC a IV

	Trastuzumab SC	Trastuzumab IV
lieková forma	liekovka na injekčné podanie alebo SID	prášok na prípravu infúzneho koncentátu
technológia na aplikáciu	rHuPH20	n/a
úvodná dávka	nie	8 mg/kg (ã 3 týž.) 4 mg/kg (ã 1 týž.)
udržiavacia dávka	fixná dávka: 600 mg ã 3 týždne	podl´a hmotnosti: 6 mg/kg (ã 3 týž.) alebo 2 mg/kg (ã 1 týž.)
čas potrebný na podanie	menej jako 5 minút	30–90 minút
klinické štúdie fáza III v EBC	HannaH (BO22227)	HERA, BCIRG 006, NCCTG N9831, NSABP B-31
potreba IV prístupu	nie	áno

zdravotných poisťovní sa dostala na Slovensku v roku 2014. Takže subkutánna forma trastuzumabu sa stala súčasťou bežnej klinickej praxe, a tak priniesla pacientkam zlepšenie kvality života a zdravotníckemu personálu nielen uľahčila prácu, ale aj ušetrila financie.

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., MUDr. Hana Garanová
Klinika rádioterapie a onkologie,
Východoslovenský onkologický ústav, a.s.
e-mail: wagnerova@vou.sk

Literatúra

1. Bookbinder LH, Hofer A, Haller MF, et al. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. *J Control Release* 2006; 114: p. 230–241.
2. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13: p. 228–233.
3. Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Senkus E. and the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 (suppl. 6): p. 25–30.
4. Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME, et al. and the NCCN HER2 Testing in Breast Cancer Task Force. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4 (suppl. 3): p. 1–22.
5. Dawood S, Gonzalez-Angulo AM, Peintinger F, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant trastuzumab combined with paclitaxel and epirubicin: a retrospective review of the M. D. Anderson experience. *Cancer* 2007; 110: p. 1195–1200.
6. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: p. 377–384.
7. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. and the Panel members. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: p. 1736–1747.
8. Haller MF. Converting intravenous dosing to subcutaneous dosing with recombinant human hyaluronidase. *Pharm Tech* 2007; 10: p. 861–864.
9. Halozyme Therapeutics. HYLENEX recombinant (hyaluronidase human injection) 150 USP units/mL. http://www.hylenex.com/Theme/Hylenex/files/doc_downloads/LBL293-03.pdf (accessed May 23, 2012).
10. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant



- trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012 Sep; 13(9): p. 869–878.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version I. 2012. <http://www.nccn.org> (accessed Feb 11, 2012).
 12. Pegram M, Hsu S, Lewis G, et al. Inhibitory effects of combinations of HER2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999; 18: p. 2241–2251.
 13. Pivot X, Gligorov J, Muller V, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER 2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol* 2013; 14: p. 962–970.
 14. Pivot X, Knoop A, Curigliano G, et al. PrefHer: a clinical trial to evaluate patient preference for trastuzumab administered subcutaneously or intravenously in patients with HER2-positive early breast cancer. 8th European Breast Cancer Conference (EBCC-8), Vienna, Austria; March 21–24, 2012; Abstract 445.
 15. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2 positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: p. 741–748.
 16. Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. and the German Breast Group (GBG), and the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie-Breast (AGO-B) study group. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: p. 135–144.
 17. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the Gepar Quattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28: p. 2024–2031.
 18. van der Hage JA, Mieog JS, van de Vijver MJ, van de Velde CJ. and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy of adjuvant chemotherapy according to hormone receptor status in young patients with breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res* 2007; 9: p. 70–79.
 19. Wynne C, Harvey V, Schwabe C, Waaka D, McIntyre C, Bittner B. Comparison of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab: a phase I/Ib trial in healthy male volunteers and patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Pharmacol* 2012; published online Feb 22. doi:10.1177/0091270012436560
 20. Zandvliet AS, Schellens JH, Beijnen JH, Huitema AD. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics for treatment optimization in clinical oncology. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: p. 487–513.



Předplatte si časopis Breast Cancer News

Chcete vědět o všem, co se děje na poli diagnostiky a léčby rakoviny prsu? Na stránkách časopisu *Breast Cancer News* naleznete novinky z oboru, zprávy z kongresů, odborné články i zajímavé kazuistiky.

Časopis vychází 4x ročně.

Zájemci o předplatné časopisu, objednávejte na adrese: We Make Media, s. r. o., Orlická 2176/9, 130 00 Praha 3, Tel +420 778 476 475, E-mail: info@wemakemedia.cz

Cena 4 čísel pro jednotlivce je 240 Kč, pro firmy a instituce 440 Kč včetně poštovního a DPH.

Jaký rozdíl může znamenat jeden den*

LO.N.QUEX[®] KAŽDÝ DEN SE POČÍTÁ¹⁻⁸ lipegfilgrastim

* Lonquex je indikován ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u dospělých pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů).

Literatura: 1. Pettengell R, et al. Support Care Cancer 2008;16:1299-309. 2. daCosta DiBonaventura M, et al. Am Health Drug Benefits 2014;7:386-96. 3. Teuffel O, et al. Support Care Cancer 2012;20:2755-64. 4. Fortner BV, et al. J Support Oncol 2006;4:472-8. 5. Fortner BV, et al. Support Cancer Ther 2006;3:173-7. 6. Meza L, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:abstract 2640. 7. Crawford J. Chapter 9. From: Cancer and Drug Discovery Development: Supportive Care in Cancer Therapy DOI: 10.1007/978-1-59745-291-5_9, Edited by: D.S. Ettinger ©Humana Press, Totowa, NJ. 8. Li Y, et al. Blood. 2014;124:abstract 4960.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Lonquex 6 mg injekční roztok

Účinná látka: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 6 mg lipegfilgrastimu v 0,6 ml roztoku. **Indikace:** Zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u dospělých pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů). **Dávkování a způsob podání:** V jednom cyklu chemoterapie se doporučuje podat jednu dávku 6 mg lipegfilgrastimu; přípravek se podává přibližně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Roztok se podává subkutánně do břicha, horní části paže nebo stehna. Přípravek Lonquex by si měli podávat sami sobě pouze pacienti, kteří jsou dobře motivováni, dostatečně zaškoleni a je pro ně dostupná rada odborníka. První aplikace přípravku Lonquex má proběhnout pod přímým dohledem lékaře. Pro zlepšení dohledatelnosti by měly být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku jasně zaznamenány do dokumentace pacienta. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. U pacientů, kteří jsou přecitlivělí na G-CSF nebo jeho deriváty, existuje rovněž riziko reakcí přecitlivělosti na lipegfilgrastim vzhledem k možné zkrácené reaktivitě. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Lipegfilgrastim může způsobit reverzibilní trombocytopenii, doporučuje se kontrolovat pravidelně počet krevních destiček a hematokrit. Lipegfilgrastim může způsobit leukocytózu, jestliže počet bílých krvinek po očekávaném nadiru převyšuje $50 \times 10^9/l$, je třeba podávání lipegfilgrastimu ihned ukončit. Zvýšení hematopoetické aktivity kostní dřeně v odpovědi na léčbu růstovým faktorem bylo spojeno s přechodnými pozitivními nálezy při zobrazovacích vyšetřeních kostí. Po podávání G-CSF nebo jeho derivátů byl popsán častý, ale obecně asymptomatický výskyt splenomegalie a málo časté případy ruptury sleziny, proto je třeba pečlivě sledovat velikost sleziny. U pacientů se srpkovitou anémií byly v souvislosti s podáváním G-CSF nebo jeho derivátů pozorovány srpkovité krize. Při podávání lipegfilgrastimu může docházet k hypokalémii, doporučuje se proto sledovat hladinu draslíků. Přípravek Lonquex obsahuje sorbitol. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí fruktózy by tento přípravek neměli užívat. Bezpečnost a účinnost podávání přípravku Lonquex pacientům s chronickou myeloidní leukémií, myelodysplastickým syndromem nebo sekundární akutní myeloidní leukémií nebyla dosud stanovena, a proto přípravek nesmí být těmto pacientům podáván. **Interakce:** Podání přípravku Lonquex není doporučováno v časovém období 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Bezpečnost a účinnost přípravku Lonquex nebyla hodnocena u pacientů léčených chemoterapií spojenou s opožděnou myelosupresí, jako jsou například přípravky na bázi nitrosourey. Potenciál pro interakce s lithiem, které rovněž podporuje uvolňování neutrofilů, nebyl specificky studován. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Lonquex v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Kojení má být během léčby přípravkem Lonquex přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou bolesti kostí a svalů, které jsou obecně mírné nebo střední intenzity, přechodného charakteru a u většiny pacientů je lze zvládnout běžnými analgetiky. Byl hlášen výskyt trombocytopenie, leukocytózy, hypokalémie a nežádoucí plicní účinky, zejména intersticiální pneumonie, ale i plicní edém, plicní infiltráty, plicní fibróza nebo ARDS. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 - 8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. Po vyjmutí z chladničky lze uchovávat při teplotě do 25 °C nejvýše po jedno období nepřesahující 3 dny. **Velikost balení:** 1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním systémem nebo bez něho. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/13/856/001, EU/1/13/856/002 **Datum registrace / poslední revize textu:** 25. 7. 2013/ 28. 7. 2015. **Před předepsáním léku se seznamte se Souhrnem údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychle získání nových informací o bezpečnosti. Zadáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nejzadouci-ucinek.



▼ L. Holubec, J. Polívka, L. Lisnerová, M. Šafanda

Komentář k aktuálně publikovaným výsledkům interim analýz studií s lipegfilgrastimem v oblasti profylaxe febrilní neutropenie v onkologii

Souhrn

Febrilní neutropenie je častou a potencionálně fatální komplikací protinádorové léčby, a to především u nemocných léčených myelosupresivní chemoterapií. Je prokázáno, že profylaxe pomocí G-CSF (především jeho pegylovaných forem) u těchto nemocných, signifikantně snižuje incidenci FN, redukuje pravděpodobnost snížení dávkové intenzity a intenzity CHT režimu a snižuje počet hospitalizací v důsledku FN. Autoři se v přehledovém článku věnují aktuálně publikovaným výsledkům interim analýz v oblasti profylaxe FN u nemocných se solidními nádory a u myeloproliferativních chorob se zaměřením na lipegfilgrastim, který je nejnovější modifikací původní molekuly filgrastimu.

Klíčová slova: lipegfilgrastim, myelosupresivní chemoterapie, profylaxe febrilní neutropenie

Úvod

Převážná většina chemoterapeutických režimů, používaná v léčbě onkologicky nemocných pacientů, je zatížena hematologickou toxicitou. Tato toxicita se může manifestovat poruchou dělení buněk bílé krevní řady, především neutrofilů. Efektivita myelosupresivní chemoterapie je často limitována toxicitou závislou na dávce, která určuje možnost podání dalšího cyklu chemoterapie (1–3). S poklesem granulocytů pod kritickou mez (neutrofilů $< 0,5 \times 10^9$) výrazně stoupá riziko infekčních komplikací. Závažná neutropenie (grade 3, 4), která trvá více než 3 dny, způsobuje lineární nárůst rizika FN (deně o 10 %). Febrilní neutropenie je častou a potencionálně

fatální komplikací protinádorové léčby (4, 5). Aplikace rekombinantních forem faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF) vede ke zkrácení neutropenie a ke snížení jejího výskytu (1). Je prokázáno, že profylaxe pomocí G-CSF (především jeho pegylovaných forem), signifikantně snižuje incidenci FN, redukuje pravděpodobnost snížení dávkové intenzity a intenzity CHT režimu a snižuje počet hospitalizací v důsledku FN (6–12). Nejnovější modifikací původní molekuly filgrastimu je lipegfilgrastim. Jedná se o glykopegylovanou formu filgrastimu, která vykazuje maximální strukturální shodu s endogenním G-CSF.

Glykopegylovaná forma filgrastimu umožňuje aplikaci 1krát během cyklu chemoterapie (1, 13, 14). V roce 2016 bylo publikováno několik zajímavých výsledků interim analýz neinterventních studií za účelem zhodnocení bezpečnosti a účinnosti lipegfgrastimu v rutinní klinické praxi. Jedná se o interim subanalýzy studie NADIR a interim analýzu panevropské studie LEOS (15–17).

Výsledky interim analýz v oblasti profylaxe FN

Jednou z nejzajímavějších interim analýz, která byla prezentována na kongresu ESMO 2016, je bezpochyby Panevropská neinterventní studie LEOS (A Prospective Pan-European Non-Interventional Study Evaluating Effectiveness Of Lipegfilgrastim In Clinical Practice For The Prophylaxis Of Chemotherapy-Induced Neutropenia In Adult Patients With Different Tumor Types). Poměrně hojnou aktivní účast má v této neinterventní studii i Česká republika. Seznam center, podílejících se na



neintervenční studii LEOS, je následující: Nemocnice Na Bulovce Praha, ORAK FN Plzeň, FN Brno, FN U Sv. Anny Brno, KOC Ústí nad Labem, KOC Baťova nemocnice Zlín, Nemocnice Na Pleši, odd. onkologie). Jedná se o prospektivní neintervenční studii, ve které jsou zahrnuti pacienti s různými typy nádorů, léčení myelosupresivní cytotoxickou chemoterapií (CHT). Nemocní obdrželi lipegfilgrastim v primární (PP), nebo sekundární (SP) profylaxi. Zaznamenány a analyzovány jsou úpravy dávků CHT, závažnost neutropenie a události či komplikace související s neutropenií. Do průběžné analýzy bylo zařazeno 621 nemocných s různými typy solidních nádorů a lymfoproliferativních chorob. Medián věku byl $59,0 \pm 13,2$ let, 67,6 % nemocných tvořily ženy. Nejvíce bylo nemocných s karcinomem prsu (39,8 %) a lymfomy (24 %). Stratifikace rizika vzniku febrilní neutropenie (FN) dle použité chemoterapie byla v této subanalýze následující: vysoké riziko FN (> 20 %) a střední riziko (FN 10–20 %) bylo zaznamenáno u 53,1 a 37,2 % nemocných. Profylaxe lipegfilgrastimem byla tedy v reálné praxi podána i u poměrně vysokého procenta nemocných ve středním riziku. Primární profylaxe lipegfilgrastimem byla zahájena u 80,7 % nemocných, sekundární profylaxe u 15,1 % nemocných. Vynechání, redukce a opoždění dávek CHT byly ve studii LEOS díky profylaxi lipegfilgrastimem velmi nízké. Vynechání dávky CHT bylo pozorováno u 0,3 % nemocných, pokud byl lipegfilgrastim použit v primární profylaxi. Při sekundární profylaxi nebylo vynechání dávky CHT zaznamenáno. Odložení dávky bylo pozorováno u 10,2 % (PP) a 15,2 % (SP) nemocných. Redukce dávky byla provedena u 4,8 % (PP) a 7,6 % (SP) nemocných. Febrilní neutropenie byla zaznamenána u 2,4 % (PP) a 1,2 % (SP) nemocných, zatímco závažná neutropenie (grade 4) byla zaznamenána u 2,9 (PP) a 4,8 % (SP) nemocných. Bezpečnostní profil podání lipegfilgrastimu byl velmi dobrý. Celkem 17 % nemocných mělo alespoň jeden nežádoucí účinek (grade 1, 2), nejčastěji se jednalo o bolest hlavy, myalgie a skeletální bolesti. Závažné nežádoucí účinky (grade 3, 4 – dle CTCAE V4.03.) byly zaznamenány pouze u 4,8 % nemocných. Výsledky této interim analýzy prokázaly efektivitu a bezpečnost podání lipegfilgrastimu pro primární i sekundární profylaxi v léčbě chemoterapií indukované neutropenie (15).

V roce 2014 byla zahájena neintervenční, prospektivní, multicentrická studie NADIR (A Non-Interventional Study on the Prophylaxis of Chemotherapy-Induced Neutropenia Using Lipegfilgrastim), která je realizována v 270 centrech v Německu. Jedná se o studii, která

hodnotí efektivitu [incidenci závažné neutropenie (NCI CTCAE grade 3, 4), či febrilní neutropenie] a bezpečnost lipegfilgrastimu u nemocných podstupujících myelosupresivní chemoterapii. Do studie bylo zařazeno celkem 2500 nemocných. Na kongresu ESMO 2016 byla prezentována předběžná (interim) analýza studie NADIR u podskupiny nemocných s karcinomem prsu (16). Interim analýza byla vyhodnocena v březnu 2016. Do hodnocení bylo zařazeno 741 nemocných s karcinomem prsu podstupujících chemoterapii, z nichž se 274 léčilo chemoterapií v režimech dose dense (interval léčby 2 týdny, obsahující alespoň jednu z následujících látek: epirubicin, cyklofosamid či taxany). Jednalo se o nemocné, kteří v průběhu probíhající chemoterapie podstoupili léčbu lipegfilgrastimem v rámci primární profylaxe (PP), sekundární profylaxe (SP), či s léčebným záměrem. Medián věku byl 53,9 let (25,7–81,1), resp. 51,3 (25,7–76,8) (dose dense r.). Většina nemocných byla v dobrém klinickém stavu: ECOG 0/1 – 91,9 %, resp. 96,3 % (dose dense r.). Polovina nemocných měla alespoň jednu komorbiditu: 50,7, resp. 96,3 % (dose dense r.). V rámci chemoterapeutických režimů bylo 89,1 a 97,1 % nemocných (dose dense r.) léčeno v neoadjuvantním, či adjuvantním režimu a celkem 96,1 % nemocných bylo léčeno režimy s antracykliny anebo taxany. Naprostá většina nemocných byla léčena lipegfilgrastimem v rámci primární profylaxe: 83,7, resp. 98,5 % (dose dense r.). Pouze minorita nemocných byla léčena v rámci sekundární profylaxe: 11,3, resp. 0,4 % (dose dense r.) či s léčebným záměrem 3,8, resp. 0,4 % (dose dense r.). U 1,9 % nemocných v obou skupinách chyběla data. V rámci chemoterapeutických režimů mělo 55,9, resp. 68,6 % (dose dense r.) nemocných vysoké riziko febrilní neutropenie (> 20 %), zájímavým faktem ale bylo poměrně vysoké procento nemocných, kteří podstoupili profylaxi lipegfilgrastimem u středně rizikových chemoterapeutických režimů FN (10–20 %): 42,4 a 29,9 % (dose dense r.). Z tohoto údaje vyplývá, že rizikovost chemoterapeutického režimu nebyla jediným kritériem rozhodovacího procesu o nasazení lipegfilgrastimu v primární profylaxi.

V rutinní klinické praxi berou lékaři na vědomí také další kritéria (věk, PS status, komorbidita a další). U nemocných s karcinomem prsu došlo k výskytu alespoň jedné epizody FN během období pozorování pouze u 2,2 a 1,8 % (dose dense r.). Nutnost snížení dávkové intenzity chemoterapie byla zaznamenána pouze u 5,5 a 4,2 % (dose dense r.) cyklů. Z hlediska účinnosti lipegfilgrastimu byl příznivý fakt, že snížení dávkové intenzity



v důsledku chemoterapií indukované závažné neutropenie bylo pozorováno pouze v 0,7 a 0,6% (dose dense r.) podaných cyklů chemoterapie. Bezpečnostní profil lipegfilgrastimu v této subanalýze byl velmi dobrý. Nežádoucí účinky v souvislosti s podáním lipegfilgrastimu byly pozorovány u 26,7 a 34,3% (dose dense r.). Nejčastějším nežádoucím účinkem byla skeletální bolest: 11,1 a 18,6% (dose dense r.). Závažné nežádoucí účinky ve spojitosti s podáním lipegfilgrastimu (grade 3, 4 – dle CTCAE V4.03.) byly pozorovány u 2,6 a 3,3% (dose dense r.) nemocných.

Další interim analýzou, prezentovanou v roce 2015 v rámci kongresu DGHO v Basileji, byla subanalýza studie NADIR u podskupiny nemocných s non-Hodgkinovým lymfomem (NHL) (17). V rámci této subanalýzy bylo vyhodnoceno 205 nemocných s NHL podstupujících chemoterapii, 66 nemocných bylo léčeno režimem (R-)CHO(E)P-14 (režim obsahoval alespoň jednu z následujících látek: cyklofosamid, vincristin a doxorubicin; aplikace probíhala v 14denním režimu). Opět se jednalo o skupinu nemocných, kteří v průběhu probíhající chemoterapie podstoupili léčbu lipegfilgrastimem v rámci primární profylaxe (PP), sekundární profylaxe (SP), či s léčebným záměrem. Medián věku nemocných byl 68,1 let (19,2–94,3). Více než jednu přidruženou chorobu mělo 78,5% nemocných. Většina nemocných (81%) byla v dobrém klinickém stavu ECOG 0/1. S kuračním záměrem (adjuvance, neoadjuvance) bylo léčeno 57,1 a 69,7% nemocných (režim (R-)CHO(E)P-14), s paliativním záměrem bylo léčeno 41,5 a 27,3% nemocných (režim (R-)CHO(E)P-14). Většina nemocných byla léčena lipegfilgrastimem v primární profylaxi: 74,1 a 90,9% (režim (R-)CHO(E)P-14), v rámci sekundární profylaxe bylo léčeno pouze 13,7, resp. 3% (režim (R-)CHO(E)P-14) nemocných. U zbylých nemocných byl lipegfilgrastim použit s léčebným záměrem. Chemoterapeutické režimy s rizikem febrilní neutropenie (FN) > 20% byly aplikovány u 59,5, resp. 63,8% (režim (R-)CHO(E)P-14). Poměrně vysoký byl počet režimů s rizikem FN 10–20%, což opět hrálo roli v rozhodovacím procesu profylaxe lipegfilgrastimem. Také u myeloproliferativních chorob je významným kofaktorem v rozhodovacím procesu věk, přidružené choroby a celkový výkonnostní stav nemocných (18, 19). Závažná neutropenie CTCAE grade 3, 4 se vyskytla u 37,1 a 36,4% (režim (R-)CHO(E)P-14) nemocných, alespoň jedna epizoda febrilní neutropenie se však vyskytla pouze u 2, resp. 3% (režim (R-)CHO(E)P-14) nemocných. Nutnost sníže-

ní dávkové intenzity chemoterapie byla zaznamenána pouze u 7,1 a 7,3% (režim (R-)CHO(E)P-14) sledovaných cyklů chemoterapie [990 cyklů u nemocných s NHL, resp. 354 cyklů u režimu (R-)CHO(E)P-14]]. Příznivý byl fakt, že snížení dávkové intenzity v důsledku chemoterapií indukované neutropenie bylo pozorováno pouze v 0,7 a 0,3% podaných cyklů chemoterapie. Bezpečnostní profil lipegfilgrastimu byl u této interim analýzy opět velmi příznivý. Nežádoucí účinky v souvislosti s podáním lipegfilgrastimu byly pozorovány u 14,1 a 6,1% (režim (R-)CHO(E)P-14). Nejčastějším nežádoucím účinkem byla skeletální bolest: 4,4 a 1,5% (režim (R-)CHO(E)P-14). Závažné nežádoucí účinky ve spojitosti s podáním lipegfilgrastimu (grade 3, 4 – dle CTCAE V4.03.) byly pozorovány u 0,5 a 0% (režim (R-)CHO(E)P-14) nemocných.

Závěr

Na základě zhodnocení výše popsaných výsledků interim analýz z rutinní klinické praxe lze konstatovat, že lipegfilgrastim je bezpečný a vysoce účinný z hlediska prevence febrilní neutropenie u vysoce i středně rizikových CHT režimů, a to u nemocných s různými diagnózami solidních nádorů a lymfoproliferativních chorob. Lipegfilgrastim je bezpečný a vysoce účinný (z hlediska vzniku FN) také u nemocných léčených intenzifikovanými režimy (dose dense, (R-)CHO(E)P-14), které se podávají ve dvoutýdenních intervalech. Incidence febrilní neutropenie a těžké neutropenie se ve všech interim analýzách ukázala jako velmi nízká. Lipegfilgrastim je dobře tolerován, typy a množství hlášených nežádoucích účinků byly v souladu s registrační studií XM022 a výsledky podobných analýz (13, 20). Závěrem je třeba si uvědomit, že rizikovitost CHT režimů stran prevence vzniku FN není jediným kritériem aplikace G-CSF. Velmi důležitými faktory v rozhodovacím algoritmu je také stav nemocného (věk, komorbidita apod.), ale především compliance nemocného z hlediska vzájemné spolupráce mezi nemocným a lékařem (1, 7, 21).

Z těchto prezentovaných dat vyplývá, že v klinické praxi aplikace lipegfilgrastimu v případech jasné vysoké rizikovitosti režimu chemoterapie, nebo v případě přítomnosti rizikových faktorů (komorbidita, věk, PS apod.) u pacientů, kterým byla aplikována chemoterapie se středním rizikem vzniku FN, prokázala, že profylaxi lipegfilgrastimem můžeme téměř eliminovat nebezpečí vzniku febrilní neutropenie a velmi výrazně omezit riziko redukce dávky chemoterapie, což nabývá



významu zvláště u nemocných v adjuvantní fázi onkologické léčby.

Tato práce byla financována z národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503, poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR.

*doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D., MBA
Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Na Homolce, Praha,
Biomedicínské centrum, LF v Plzni, UK Praha*

Literatura

1. Finek J. Lipegfilgrastim v prevenci febrilní neutropenie ve studii z klinické praxe NADIR. *Acta Med* 2016; 8: s. 56–59.
2. Almenar CD, Bosch RC, et al. LEARN II Study Group. Effectiveness of daily versus non-daily granulocyte colony-stimulating factors in patients with solid tumours undergoing chemotherapy: a multivariate analysis of data from current practice. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2013; 22(3): p. 400–412.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Myeloid growth factors. Version 2.2014.
4. Shayne M, Crawford J, Dale DC, et al. ANC Study Group. Predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(3): p. 255–262.
5. Krzemieniecki K, Sevela P, Erdkamp F, et al. Neutropenia management and granulocyte colony-stimulating factor use in patients with solid tumours receiving myelotoxic chemotherapy—findings from clinical practice. *Support Care Cancer* 2014; 22(3): p. 667–677.
6. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47(1): p. 8–32.
7. Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011; 23(11): 404 p.
8. von Minckwitz G, Schwenkglenks M, et al. Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropaenia management: results from an integrated analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45(4): p. 608–617.
9. Naeim A, Henk HJ, Becker L, et al. Pegfilgrastim prophylaxis associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). *BMC Cancer* 2013; 8(13): 11p.
10. Aapro M, Crawford J, Kamioner D. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now? *Support Care Cancer* 2010; 18(5): p. 529–541.
11. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2013; 24(10): p. 2475–2484.
12. Younis T, Rayson D, Jovanovic S, et al. Cost-effectiveness of febrile neutropenia preventiv with primary versus secondary G-CSF prophylaxis for adjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 159(3): p. 425–432.
13. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer* 2013; 14(13): 386 p.
14. Gladkov OA, Buchner A, Bias P, et al. Chemotherapy-associated treatment burden in breast cancer patients receiving lipegfilgrastim or pegfilgrastim: secondary efficacy data from a phase III study. *Support Care Cancer* 2016; 24(1): p. 395–400.
15. Pichler P, Claes N, Mazza P, et al. Use of Lipegfilgrastim in Clinical Practice for the Prophylaxis of Chemotherapy-Induced Neutropenia: Interim Results of a Pan-European Non-Interventional Study. *Oncol Res Treat* 2015; 38 (suppl. 5) (P256): 78 p.
16. Kurbacher CM, Fietz T, Trabach T, et al. Prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia with Lipegfilgrastim in patients with breast cancer: results from an interim analysis of the non-interventional study NADIR. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl. 6) (P1459): vi505 p.
17. Fietz T, Wolff T, Schulz H, et al. Prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia with Lipegfilgrastim in patients with Non-Hodgkin-Lymphoma (NHL): results from an interim analysis of the non-interventional study NADIR. *Oncol Res Treat* 2015; 38 (suppl. 5) (P256): 78 p.
18. Lee S, Knox A, Zeng IS, Coomarasamy C, et al. Primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) reduces the incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) receiving CHOP chemotherapy treatment without adversely affecting their quality of life: cost-benefit and quality of life analysis. *Support Care Cancer* 2013; 21(3): p. 841–846.



19. Pettengell R, Bosly A, Szucs TD, et al. Impact of Neutropenia in Chemotherapy European Study Group (INC-EU). Multivariate analysis of fibrile neutropenia occurrence in patients with non-Hodgkin lymphoma: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. Br J Haematol 2009; 144(5): p. 677–685.

20. Guariglia R, Martorelli MC, Lerosé R, et al. Lipegfilgrastim in the management of chemotherapy-induced neutropenia of cancer patients. Biologics 2016; 22(10): p. 1–8.

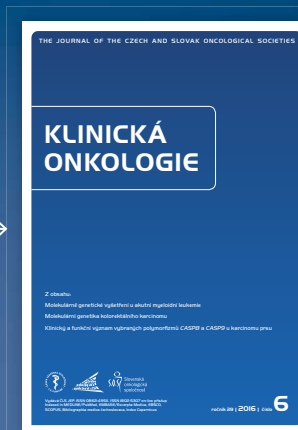
21. Altwaigiri AK. Real-world impact of granulocyte-colony stimulating factor on fibrile neutropenia. Curr Oncol 2013; 20(3): p. e171–e179.

INZERCE

Klinická onkologie + AM Review

roční předplatné
Klinická onkologie
[vychází 6x ročně]
540 Kč

Objednávejte e-mailem
na predplatne@ambitmedia.cz
nebo na bezplatné lince
800 300 302.
www.eonkologie.cz



jako bonus získáte
ZDARMA
elektronické půlroční předplatné AM Review



GIST? Glivec!

Zkrácená informace

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

GLIVEC® 100 mg potahované tablety GLIVEC® 400 mg potahované tablety

Složení: Léčivá látka: Imatinibi mesilas 100 mg nebo 400 mg v 1 potahované tabletě. **Indikace:** Glivec je indikován k léčbě: Dospělých a dětských pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom (bcr-abl) pozitivní (Ph+) chronickou myeloidní leukémií (CML), u kterých není transplantace kostní dřeně považována za léčbu první volby. Dospělých a dětských pacientů s Ph+ CML s chronickou fází onemocnění, u kterých selhala léčba interferonem- α , nebo kteří jsou v akcelerované fázi onemocnění nebo v blastické krizi. Dospělých a dětských pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom pozitivní akutní lymfatickou leukémií (Ph+ ALL) doplněnou chemoterapií. Dospělých pacientů s recidivující nebo refrakterní Ph+ ALL jako monoterapie. Dospělých pacientů s myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD) spojeným se změnou genu receptoru pro růstový faktor krevních destiček (PDGFR). Dospělých pacientů se syndromem pokročilé hypereozinofilie (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukémií (CEL) s přeskupením FIP1L1-PDGFR α . Dospělých pacientů s Kit (CD 117) pozitivními inoperabilními a/nebo metastatickými maligními stromálními nádory zažívacího traktu (GIST). Dospělých pacientů s významným rizikem recidivy po resekcii Kit (CD 117)-pozitivního GIST nádoru v adjuvantním podání. Dospělých pacientů s inoperabilním dermatofibrosarkomem protuberans (DFSP) a dospělých pacientů s rekurentním a/nebo metastatickým DFSP, kteří nejsou způsobilí operace. **Dávkování:** Léčbu může zahájit pouze lékař specialista se zkušeností s léčbou hematologických malignit a sarkomů. Předepsaná dávka se podává perorálně s jídlem a zapíjí se sklenicí vody. Dávky 400 mg nebo 600 mg by měly být podávány jednou denně, dávka 800 mg by měla být podávána rozděleně na 400 mg dvakrát denně. **Dávkování u CML u dospělých:** Doporučená dávka Glivecu je pro pacienty v chronické fázi CML 400 mg/den. U pacientů s akcelerovanou fází nebo v blastické krizi je doporučená dávka 600 mg/den. Dávku lze zvýšit na 600 mg nebo 800 mg denně u pacientů v chronické fázi onemocnění, na 800 mg denně (400 mg 2x denně) u pacientů s akcelerovanou fází onemocnění nebo v blastické krizi za následujících okolností: při progresi onemocnění; pokud nebylo dosaženo: uspokojivé hematologické odpovědi po 3 měsících léčby, nebo cytogenetické odpovědi po 12 měsících léčby; nebo při ztrátě dříve dosažené hematologické a/nebo cytogenetické odpovědi. **Dávkování u CML u dětí:** Dávkování u dětí je v mg na m² tělesného povrchu (mg/m²). U dětí s chronickou fází CML nebo s pokročilou fází CML se doporučuje dávkování 340 mg/m² (nepřekročit celkovou dávku 800 mg). Podávání léku je možné jednou denně nebo rozdělené do dvou dávek. U dětí je možno uvažovat o vstupu denní dávky na 570 mg/m² (nepřekročit celkovou dávku 800 mg). **Dávkování u Ph+ ALL u dospělých pacientů:** Doporučená denní dávka Glivecu je 600 mg/den. **Dávkování u Ph+ ALL u dětí:** Dávkování u dětí je v mg na m² tělesného povrchu (mg/m²). **Doporučuje se** denní dávka 340 mg/m² (nepřekročit celkovou dávku 600 mg). **Dávkování u MDS/MPD:** Doporučená denní dávka Glivecu je 400 mg/den. **Dávkování u HES/CEL:** Doporučená denní dávka Glivecu je 100 mg/den. **Dávkování u GIST:** Doporučená denní dávka Glivecu je 400 mg/den. **Dávkování u DFSP:** Doporučená denní dávka Glivecu je 800 mg/den. Úprava dávkování nebo přerušování léčby je vyžadováno při výskytu závažných nežádoucích účinků. **Viz úplná informace o přípravku.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Pro možnost závažné retence tekutin se doporučuje pravidelně sledovat hmotnost pacientů. Pravidelně je nutné provádět kompletní vyšetření krevního obrazu. Opatrnost je nutná u pacientů se zhoršenou funkcí jater. Při léčbě imatinibem se vyskytly případy jaterního poškození, kontrola jaterní funkce je nezbytná. Byly hlášeny klinické případy hypotyreózy u pacientů, kterým byla provedena tyreoidektomie a kteří byli substitučně léčeni levotyroxinem. U těchto pacientů je třeba důkladně kontrolovat hladiny TSH. Pacienti se srdečním onemocněním, s rizikovými faktory, příznaky nebo projevy srdečního selhání a s renálním selháním by měli být pečlivě sledováni. U pacientů s hypereozinofilním syndromem (HES) s okultní infiltrací HES buněk do myokardu byly ojedinělé případy kardiogenního šoku či dysfunkce levé komory spojeny s degranulací HES buněk po zahájení léčby. Pacientům s renální nedostatečností by se měla podávat minimální úvodní dávka. Pacienti se závažnou renální nedostatečností by měli být léčeni s opatrností. Pokud není dávka imatinibu tolerována, může být snížena. Glivec lze v těhotenství použít pouze pokud je to nezbytně nutné. Přípravek by neměly užívat kojící matky. U dětí a jedinců v prepubertálním věku užívajících imatinib byly hlášené případy retardace růstu, proto je doporučeno pečlivě sledování růstu dětí léčených imatinibem. *U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči hepatitidy B, může dojít k reaktivaci infekce po zahájení léčby inhibitory tyrosinkinázy bcr-abl. Před zahájením léčby přípravkem TASIGNA mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV.* Při řízení nebo obsluze strojů se doporučuje zvýšená opatrnost. **Viz úplná informace o přípravku.** **Interakce:** Při podávání látek zvyšujících koncentraci imatinibu v plazmě – CYP3A4 inhibitorů (inhibitory proteáz jako je indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sachinavir, telaprevir, nelinavir, bocoprevir, azolová antimykotika zahrnující ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, některé makrolidy jako je erythromycin, klarithromycin a telithromycin) je nutná opatrnost. Některé látky mohou snižovat koncentraci imatinibu v plazmě – CYP3A4 induktoři (dexamethason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenytoin, primidon, třezalka tečkovaná) a potenciálně zvyšovat riziko selhání léčby. Při podávání Glivecu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým oknem (cyklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel a chinidin) se doporučuje opatrnost, protože může zvyšovat jejich plazmatickou koncentraci. Podobná opatrnost se doporučuje i při podávání spolu se substráty CYP2D6 s úzkým terapeutickým oknem a s CYP2D9 (warfarin a jiné deriváty kumarinu). Obezitost by měla být uplatněna při současném podávání paracetamolu, zejména při podávání vyšších dávek. **Viz úplná informace o přípravku.** **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** neutropenie, trombocytopenie, anemie, bolesti hlavy, nauzea, průjem, zvracení, dyspepsie, bolesti břicha, periorbitální edém, dermatitida/ekzém/vyrážka, svalové křeče a záchvaty křečí, muskuloskeletální bolesti včetně myalgie, artralgie, bolesti kostí, zadržování tekutin a edémy, únava, zvýšení hmotnosti. **Časté:** pancytopenie, febrilní neutropenie, anorexie, nespavost, závratě, parestezie, porucha chutě, hypestezie, otok očních víček, zvýšené slzení, krvácení do spojivky, konjunktivitida, syndrom suchého oka, rozmazané vidění, zrudnutí, krvácení, dušnost, krvácení z nosu, kašel, nadýmání, rozpětí břicha, gastro-ezofageální reflux, zácpa, sucho v ústech, gastritida, zvýšení jaterních enzymů, pruritus, otok obličejů, suchá pleť, erytém, alopecie, noční pocení, reakce fotosenzitivní, otoky kloubů, slabost, pyrexie, anasarika, mrazení, ztuhlost, snížení hmotnosti. **Další informace - viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** Glivec 100 mg potahované tablety: 60 tbl., reg.č. EU/1/01/198/008, Glivec 400 mg potahované tablety: 30 tbl., reg.č. EU/1/01/198/010, 90 tbl., reg.č. EU/1/01/198/013. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Potahované tablety: Datum registrace/prodloužení registrace:** 11.11.2003/07.11.2006. **Datum poslední revize textu SPC:** 10.11.2016. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie.

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

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

 **NOVARTIS**

Novartis s.r.o.

Gemini, budova B, Na Pankrázi 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: 225 775 111, fax: 225 775 222, www.novartis.cz

 **glivec**[®]
imatinib

CZ1701578053/01/2017



▼ I. Kocáková

Imatinib mesylat (GLIVEC) – první cílená léčba s prokázaným přínosem v prodloužení celkového přežití u pacientů s GIST

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) se řadí mezi vzácné nádory. Pro doplnění – onemocnění je v rámci EU definováno jako vzácné, pokud postihuje méně než 5 osob na 10 000 jedinců. Principiální úlohou u těchto nemocí je korektní diagnostika. Cesta k závěrečné diagnóze je nejednou dlouhá a náročná jak pro nemocného, tak i pro lékaře. Péče o pacienty je soustředěna do specializovaných center.

GIST představují nejčastější mezenchymální nádory zažívacího traktu, vyznačující se značnou intra- i intertumorální variabilitou. Ze všech nádorů zažívacího traktu tvoří jen 1–3 %, což prezentuje ročně 10–20 případů na 10⁶ obyvatel. U sporadických GIST je výskyt lehce vyšší u mužů, medián věku v době diagnózy je kolem 60 let. Raritní jsou familiární a pediatrické GIST (1 % případů). Nejčastější lokalizací je žaludek (60–70 %) a tenké střevo (20 až 25 %). Nepříliš typickými místy jsou jícen, tlusté střevo, pankreas, rektum, mezenterium, omentum ... Často jsou asymptomatické a jsou nalezeny incidentálně. U symptomatických jedinců průměrná délka trvání příznaků je 4–6 měsíců a závisí na velikosti a lokalizaci nádoru. Nejčastější je hmatatelná břišní rezistence (38 %), gastrointestinální krvácení (30 %), abdominální dyskomfort (40 %), anémie, hubnutí, nauzea, slabost. Akutní intraperitoneální krvácení nebo obstrukce či perforace trávicí trubice vyžaduje urgentní operační revizi. KIT a PDGFRA mutace jsou nejčastější a krucální genetické aberace u GIST, jsou heterogenní a mají diagnostický význam, prognostickou hodnotu a význam prediktivního markeru.

Standardním iniciálním přístupem v léčbě nemetastatického GIST je radikální chirurgický výkon. K relap-

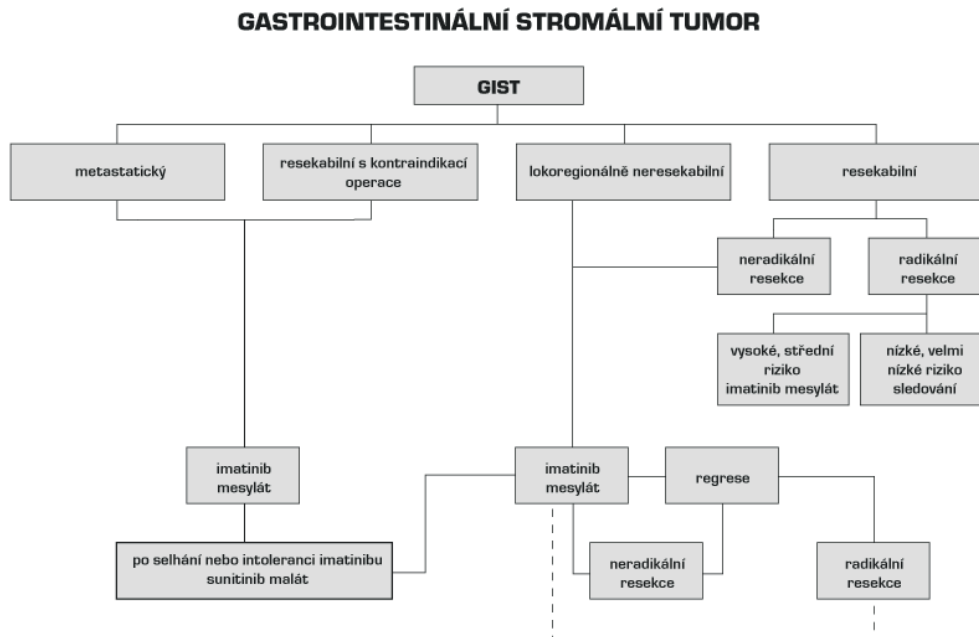
su onemocnění dochází téměř ve 100 % u nemocných po ruptuře GIST, nebo u velkých mimožaludečních GIST s vysokou četností mitóz. Prakticky všechny rekurence GIST se manifestují jako metastázy v břišní dutině, nejčastěji v játrech. Extraabdominální diseminace při absenci progresu v břiše je natolik nezvyklá, že by mělo být pomýšleno na jinou malignitu a měla by být zvažována biopsie příslušného ložiska.

Za posledních 10 let bylo vyvinuto více než dvě stě léků určených pro vzácná onemocnění, v současnosti pro léčbu GIST máme k dispozici tři inhibitory tyrozinkináz: imatinib (Glivec), sunitinib (Sutent) a regorafenib (Stivarga).

Imatinib mesylát (Glivec) má v léčbě GIST dvě indikace (obrázek č. 1). Podává se v první linii léčby u metastazujícího a inoperabilního GIST a v adjuvantní léčbě po operaci GIST s vysokým rizikem rekurence. Před nasazením léčiva se doporučuje provést molekulárně genetické vyšetření nádoru. Imatinib funguje jako kompetitivní inhibitor ABL, BCR-ABL, receptoru KIT a PDGFR. Klinický prospěch (dosažení parciální remise, kompletní remise, nebo stabilizace onemocnění) je dosahován dle výsledku klinických studií u 68–84 % léčených. Medián celkového přežití byl 57 měsíců v porovnání s 19 měsíci u historické skupiny. Imatinib se podává jednou denně v dávce 400 mg, tj. 1 tableta. Lék se užije během jídla s dostatečným množstvím tekutiny. Léčba by měla pokračovat do progresu nemoci, či neakceptovatelné toxicity. „Lékové prázdniny“ i po dosažení PET/CT kompletní remise se nedoporučují, při přerušení léčby dochází u většiny pacientů záhy k vzplanutí choroby. Nejvyšší procento



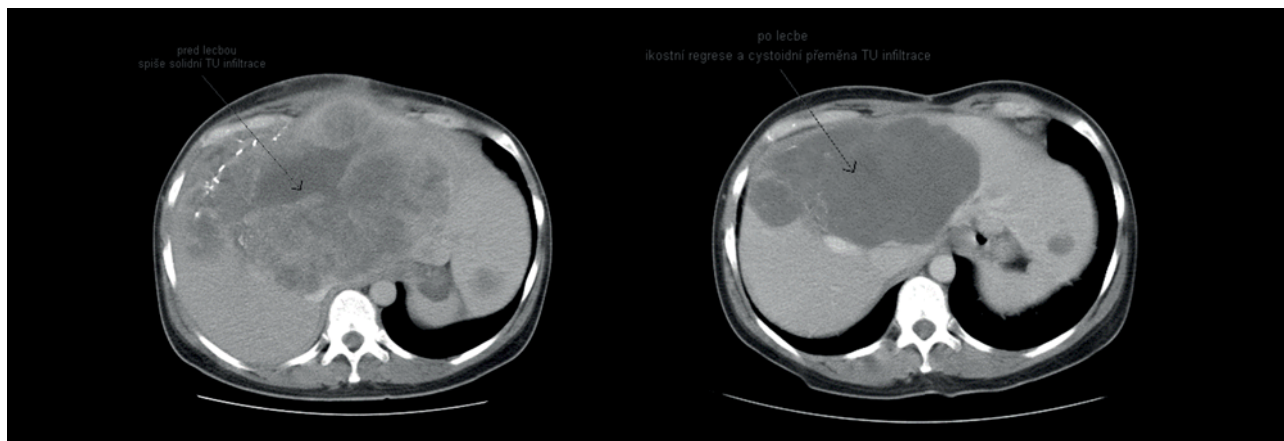
Obrázek č. 1: Schematické znázornění léčby GIST



50

Zdroj: archiv autorky

Obrázek č. 2: Výrazná regrese metastatického postižení jater po 3 měsících léčby imatinibem, efektivita cílené léčby trvala 6 let



Zdroj: archiv autorky

léčebných odpovědí a nejdelší čas do progresu onemocnění je patrný u pacientů s prokázanou mutací exonu 11 genu KIT (obrázek č. 2). Nádory s mutací v exonu 9 mají

delší dobu přežití bez progresu při navýšení denní dávky imatinibu na 800 mg. Imatinib rezistentní jsou nádory se substitucí Asp842Val v exonu 18 genu PDGFRA a SD-HB-



Tabulka č. 1: Porovnání léčebných odpovědí (ORR), času do progresu onemocnění (TTP) a mediánu celkového přežití (mOS) u pacientů s pokročilým nebo metastatickým GIST

Lék	Linie léčby	Počet pacientů	ORR (%)	SD (%)	TTP/PFS (měsíce)	mOS
Imatinib	1. linie	147	68,1	15,6	24	57
Sunitinib	2. linie	207	7	53	6,1	72,7 týdnů vs. 64,9 týdnů
Regorafenib	3. linie	133	4,5	48,1	4,8	nedosažen

Tabulka č. 2: Srovnání přežití bez relapsu (RFS) a celkového přežití (OS) u pacientů s 12 a 36měsíční léčbou imatinibem v adjuvanci, medián sledování 54 měsíců

Sledovaný ukazatel	12 měsíců	36 měsíců	Statistická významnost
RFS ve 3. roce	60,1 %	86,6%	
OS ve 3. roce	94,0%	96,3%	
RFS v 5. roce	47,9%	65,6%	HR 0,46; 95% CI 0,32–0,65; p < 0,0001
OS v 5. roce	81,7%	92,0%	HR 0,45; 95% CI 0,22–0,89; p = 0,019

-deficientní GISTy. Při progresi onemocnění, ke které dochází následkem vzniku sekundárních mutací KIT, je doporučeno eskalovat dávku imatinibu na 800 mg/den, kterou je vhodné rozdělit do 2 denních dávek po 400 mg. Sunitinib (Sutent) je indikován v léčbě 2. linie u pacientů s progresí nebo intolerancí léčby imatinibem. Regorafenib (Stivarga) je schválen pro léčbu 3. linie. Porovnání léčebných odpovědí (ORR), času do progresu onemocnění (TTP) a mediánu celkového přežití je uvedeno v tabulce č. 1.

Druhou indikací pro preskripci imatinibu je adjuvantní podávání přípravku po operaci GIST s vysokým rizikem rekurence, ke kterému docházelo před érou cílené léčby, a to nejčastěji během prvních 2 let od chirurgického výkonu. Jde především o extragastrické GIST, objemné nádory, nádory s vysokou četností mitóz, při ruptuře nádoru během operace a při nedosažení čistého resekcího okraje. Výsledky klinických studií určily délku tr-

vání adjuvantní léčby na 3 roky. Při srovnání s ročním podáváním imatinibu po resekcí GIST tříletá adjuvance snížila riziko rekurence onemocnění o 54 %. Při mediánu sledování 54 měsíců žilo při prodloužené adjuvanci 92 % nemocných, tabulka č. 2.

Z nejčastějších nežádoucích účinků při léčbě imatinibem jsou popisovány gastrointestinální potíže (nevolnost, žaludeční dyspepsie, průjem), poruchy vnitřního prostředí (otoky víček, obličeje, dolních končetin), poruchy pohybového aparátu (svalové křeče, bolesti svalů, kloubů a kostí), elevace jaterních testů, vzácně intratratu-morózní krvácení.

Závěr

Cílená léčba imatinibem zcela změnila vyhlídky pacientů s GIST. Představuje léčbu, která významně snižuje mortalitu a zmírňuje symptomy inoperabilního nebo metastatického onemocnění. Pro prognózu onemocnění



je nejdůležitější korektní diagnostika a správně vedená léčba v multidisciplinárním týmu ve specializovaných onkologických centrech.

doc. MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.

*Klinika komplexní onkologické péče MOÚ a LF MU, Brno
e-mail: kocakova@mou.cz*

Literatura

- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347(7): p. 472–480.
- Demetri GD, Garrett CR, et al. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2012; 18: p. 3170–3179 .
- Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: p. 295–302.
- Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *Jama* 2012; 307: p. 1265–1272.

INZERCE



Komplexní onkologické centrum Pardubického kraje

Vás zve na VII. ročník odborné konference



<http://www.multiscan.cz/novinky/kontroverze-v-onkologii-1205>

Somatuline® Autogel® 120 mg

DRŽTE PROGRESI NA UZDĚ

PRVNÍ A JEDINÝ SSA*
SCHVÁLENÝ K LÉČBĚ NET**
PANKREATU A STŘEDNÍHO STŘEVA



Somatuline® Autogel® 120mg je **nově indikován** k léčbě gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 do 10 %) **středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací**, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.¹

* Somatostatinný analog; ** neuroendokrinních tumorů

1. Somatuline® Autogel® SPC. Datum poslední revize textu: 27. 2. 2015

Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Somatuline Autogel 60mg, 90mg, 120mg. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lanreotidum 60mg, 90mg, 120mg (jako lanreotid acetatas). Každá předplněná stříkačka obsahuje supermasyacený roztok lanreotid acetátu, odpovídající 0,246 mg baze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60mg, 90mg nebo 120mg lanreotidu. **Terapeutické indikace:** Dlouhodobá léčba pacientů s akromegálií, kde hladiny GH a/nebo IGF-1 zůstávají abnormální po chirurgické léčbě a/nebo radioterapii a u pacientů, pro které není chirurgická léčba a/nebo radioterapie možností volby. Úleva od příznaků spojených s akromegálií. Léčba symptomů spojených s neuroendokrinními tumory. ***Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10%) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním. Dávkování a způsob podání:** 60mg, 90mg nebo 120mg každých 28 dnů formou hluboké subkutánní injekce do hýždí. U pacientů léčených pro akromegálii nebo symptomy související s neuroendokrinními tumory, může být podán buď pacientem, nebo poučenou osobou. V případě samonjckce by měla být injekce podána do horní zevní části stehna. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na somatostatin nebo příbuzné peptidy nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Lanreotid může snižovat motilitu žlučníku a vést ke vzniku žlučových kamenů. Pacienti by měli být pravidelně sledováni. Podle farmakologické studie u zvířat a u lidí může způsobit přechodnou inhibici sekrece inzulinu a glukagonu. Proto se může u diabetiků, léčených přípravkem Somatuline Autogel, objevit hypoglykémie nebo hyperglykémie. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi. U akromegaličtých pacientů bylo pozorováno mírné snížení funkce štítné žlázy. U pacientů bez kardiálních problémů může vést lanreotid ke snížení pulsové frekvence. U pacientů trpících na srdeční poruchy před léčbou lanreotidem se může objevit sinusová bradykardie. Pozornosti je třeba, pokud se zahájí léčba lanreotidem u pacientů s bradykardií. Interakce: Souběžné podání injekce lanreotidu s cyklosporinem může snížit hladinu cyklosporinu v krvi, z toho důvodu je třeba hladinu cyklosporinu v krvi monitorovat. **Farmakodynamické vlastnosti:** *Randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrovaná studie fáze III s fixní dobou trvání 96 týdnů s přípravkem Somatuline Autogel byla provedena u pacientů s gastroenteropankreatickými neuroendokrinními tumory za účelem hodnocení antiproliferativního účinku lanreotidu. Pacienti měli metastatické a/nebo lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění s histologicky potvrzeným dobře nebo středně dobře diferencovaným tumorem primárně lokalizovaným v pankreatu (44,6 % pacientů), středním střevě (35,8 %), zadním střevě (6,9%) nebo jiné/neznámé primární lokalizace (12,7 %). Primárním cílem bylo prožití bez progresse (PFS) měřeno buď jako doba do progresse dle RECIST 1.0 nebo doba do úmrtí během 96 týdnů od prvního podání léčby. Analýza PFS využila nezávislého centrálně hodnoceného radiologického hodnocení progresse. **Lanreotid, ve srovnání s placebem, významně prodloužil přežití bez progresse** (medián nebyl dosažen vs. medián 18,0 měsíců; p < 0,001 podle stratifikovaného log-rank testu; **poměrem rizik progresse nebo úmrtí 0,47** s 95% intervalem spolehlivosti [confidence interval, CI] 0,30-0,73. Příznivý účinek lanreotidu na snížení rizika progresse nebo úmrtí byl konzistentní bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru, nálež tumoru v játrech, předchozí chemoterapii, počáteční Ki67, stupeň tumoru nebo dalších předem specifikovaných vlastnostech. V otevřené studii byl Somatuline Autogel 120mg podáván každých 28 dní po dobu 48 týdnů 90-ti dosud neléčeným akromegaličtým pacientům s diagnostikovaným hypofyzárním makroadenomem. Pacienti, u kterých se v průběhu trvání studie očekávala potřeba operace hypofýzy nebo radioterapie, byli vyloučeni. Zatímco počet pacientů, kteří dosáhli požadovaných hodnot, nedosáhli statistické významnosti, u 56/89 pacientů (63%-95% CI:52%-73%) bylo v týdnu 48 pozorováno klinicky významné zmenšení objemu tumoru o *20%. Zmenšení o méně než 20% bylo získáno u 24/89 pacientů (27%) a zvětšení objemu tumoru bylo pozorováno u 9/89 pacientů (10%). V týdnu 48 bylo průměrné procentuální zmenšení objemu tumoru 26,8%. Při počátečním vyšetření byly hladiny růstového hormonu ≤2,5 µg/l u 13 (14,4%) pacientů a hladiny IGF-1 byly v normálním rozsahu u 1 (1,1%) pacienta. V týdnu 48 byly hladiny růstového hormonu pod 2,5 µg/l u 77,8% pacientů a hladiny IGF-1 byly normalizovány u 50%. Normalizované hladiny IGF-1 se současnou hladinou růstového hormonu pod 2,5 µg/l byly pozorovány u 43,5% pacientů. Většina pacientů hlásila zřetelnou úlevu od symptomů akromegalie jako je bolest hlavy (38,7%), únava (56,5%), nadměrné pocení (66,1%), artralgie (59,7%) a otoky měkkých tkání (66,1%). Snížení objemu tumoru stejně jako hladin růstového hormonu a IGF-1 bylo pozorováno od 12. až do 48. týdne. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky: průjem, řídká stolice, bolest břicha, cholelitiáza. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě 2°C-8°C (v chladničce) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Nemrazit. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie. **Registrační číslo:** 56/002/03-C, 56/003/03-C, 56/004/03-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 8. 1. 2003/23. 9. 2009. **Datum poslední revize textu:** 27. 2. 2015.

*Prosím, všimněte si změny textu SPC.

Ke dni tisku je síla 120mg částečně hrazena zdravotní pojišťovnou s výjimkou indikace: Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs), síla 60mg plně hrazena zdravotní pojišťovnou dle podmínek režimu A.

 **IPSEN**
Innovation for patient care

 **aifp**
Asociace inovativního
farmaceutického průmyslu

 **Somatuline® autogel®**
lanreotid

První registrovaná léčba 2. linie adenokarcinomu žaludku/GEJ¹

CYRAMZA™
(ramucirumab)

ČAS JEDNAT

KVALIFIKOVÁN PRO ÚČINNOU POMOC SCHOPEN CÍLENĚ ZASÁHNOUT

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku CYRAMZA – 10mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku*

CYRAMZA (ramucirumab) je protinádorové léčivo, lidská IgG1 monoklonální protilátka cílená na VEGF receptor 2. **Složení:** Jedna 10ml lahvička obsahuje 100mg ramucirumabu ve formě koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku. **Indikace*:** Přípravek Cyramza je v kombinaci s paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem žaludku nebo adenokarcinomem gastroesofageální juncture (GEJ) s progresí choroby po předchozí chemoterapii platinou a fluoropyrimidinem a v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem žaludku nebo adenokarcinomem GEJ s progresí choroby po předchozí chemoterapii platinou nebo fluoropyrimidinem, u kterých není vhodná léčba v kombinaci s paklitaxelem. V kombinaci s FOLFIRI (irinotecan, kyselina folinová a fluorouracil) je určen k léčbě dospělých pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem s progresí onemocnění na předchozí léčbě bevacizumabem, oxaliplatinou a fluoropyrimidinem nebo po ní. V kombinaci s docetaxelem je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), u kterých po chemoterapii založené na platině došlo k progresi onemocnění. **Dávkování a způsob podání*:** Doporučená dávka ramucirumabu v kombinaci s paklitaxelem je 8 mg/kg 1. a 15. den 28denního cyklu, před infuzí paklitaxelu. V kombinaci s FOLFIRI je 8 mg/kg každé 2 týdny před aplikací FOLFIRI. V kombinaci s docetaxelem je 10 mg/kg podávána 1. den 21denního cyklu před infuzí docetaxelu. Doporučená dávka ramucirumabu v monoterapii je 8 mg/kg každé 2 týdny. Doporučuje se, aby léčba pokračovala až do progresu choroby nebo do rozvoje nepříjatelné toxicity. Cyramza se nemá podávat ani míchat s roztoky glukózy a podává se v intravenózní infuzi po dobu přibližně 60 minut (neměla by být překročena maximální rychlost infuze 25 mg/min). Nepodávejte jako intravenózní bolus nebo injekci. U pacienta by během infuze měly být monitorovány známky souvisejících s podáním infuze (IRR) a je třeba zajistit dostupnost vhodného resuscitačního vybavení. Před infuzí ramucirumabu se doporučuje premedikace antagonistou histaminových H1 receptorů. Pokud u pacienta dojde k IRR 1. nebo 2. stupně závažnosti, podejte dexamethason (nebo ekvivalent) a při všech následujících infuzích použijte k premedikaci následující léčivé přípravky nebo jejich ekvivalenty: intravenózní podávání antagonisty histaminových H1 receptorů, paracetamol a dexamethason. Zároveň je třeba rychlost infuze ramucirumabu snížit o 50% po celou dobu trvání infuze a v všech následujících infuzích. Pokud dojde k IRR 3. nebo 4. stupně závažnosti, je třeba ramucirumab okamžitě a trvale vysadit. Snížení dávky přípravku Cyramza není doporučeno u starších pacientů (>65 let), pacientů s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (o podávání pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin - vypočítaná clearance kreatininu 15-29 ml/min - neexistují žádné údaje), pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (o podávání pacientům s těžkou poruchou funkce jater neexistují žádné údaje). Nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku Cyramza u dětí a dospívajících (<18 let). Neexistují údaje o předávkování u člověka. V případě předávkování je třeba použít podpurnou léčbu. **Kontraindikace*:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. U pacientů s NSCLC je ramucirumab kontraindikován v případě kavitace nádoru, nebo v případě, že nádor zahrnuje hlavní cévy.

Zvláštní upozornění*: V klinických studiích byly hlášeny závažné, někdy fatální arteriální tromboembolické příhody (ATE) včetně infarktu myokardu, srdeční zástavy, cerebrovaskulární příhody a mozkové ischemie. U pacientů, u nichž dojde k závažné ATE, je třeba ramucirumab trvale vysadit. U pacientů léčených ramucirumabem byly hlášeny případy gastrointestinální perforace je třeba ramucirumab trvale vysadit. Léčba ramucirumabem může zvyšovat riziko vzniku závažného krvácení. Při výskytu krvácení 3. nebo 4. stupně závažnosti je třeba ramucirumab trvale vysadit. U pacientů se stavu predisponujícími ke krvácení a u pacientů léčených antikoagulancií nebo jinými současně podávanými léčivými přípravky, které zvyšují riziko krvácení, je třeba monitorovat krevní obraz a srážlivost. U pacientů léčených ramucirumabem v kombinaci s paklitaxelem nebo v kombinaci s FOLFIRI byly hlášeny případy závažného gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s dladicobuněčnou histologií NSCLC léčených ramucirumabem ve studii nebyl pozorován nárůst plicní hemoragie stupně 5. Ze studie byli vyloučeni NSCLC pacienti s nedávným plicním krvácením, s prokázanou kavitací nádoru před vstupem do studie a s jakoukoliv invazí nádoru do hlavních cév nebo jejich obrůstání nádorem, pacienti s antikoagulační léčbou a/nebo dlouhodobou léčbou nesteroidními protizánětlivými léky nebo antiagregačními látkami, kromě kyseliny acetylsalicylové v dávkách do 325 mg/den. V klinických studiích s ramucirumabem byly hlášeny IRR. K většině případů došlo v průběhu podání nebo po podání první nebo druhé infuze ramucirumabu. U pacientů, kteří užívali ramucirumab, byla v porovnání s placebem hlášena vyšší incidence závažné hypertenze, ve většině případů zvládnutá podáváním standardní antihypertenzní léčby. Léčba ramucirumabem u pacientů s preexistující nekrotrovanou hypertenzí by neměla být zahájena, dokud nebude hypertenze kompenzována. Před každým podáním ramucirumabu je třeba monitorovat krevní tlak a léčit podle klinické indikace. V případě závažné hypertenze je třeba až do doby její kompenzace léčbu ramucirumabem dočasně přerušit. V případě klinicky významné hypertenze, kterou nelze bezpečně kompenzovat pomocí léčby, je třeba ramucirumab vysadit trvale. Ramucirumab by mohl nežádoucím způsobem ovlivňovat hojení ran. Léčbu ramucirumabem je třeba dočasně přerušit nejméně 4 týdny před elektivním chirurgickým zákrokem. Při komplikovaném hojení rány, je třeba léčbu ramucirumabem dočasně přerušit až do úplného zhojení. U pacientů se závažnou cirhózou jater (Child-Pugh B nebo C), cirhózou s jaterní encefalopatií, s klinicky významným ascitem nebo s hepatorenálním syndromem je třeba ramucirumab podávat s opatrností a pouze v případě, že potenciální přínos léčby převáží možné riziko progresivního selhání jater. Při léčbě přípravkem Cyramza může být u pacientů zvýšeno riziko vzniku píštěle. Při vzniku píštěle je třeba ramucirumab trvale vysadit. Ve srovnání s placebem byl u pacientů léčených ramucirumabem hlášen zvýšený výskyt proteinurie. Během léčby ramucirumabem je třeba monitorovat případný rozvoj nebo zhoršení proteinurie. Pokud se na testovacím proužku objeví bílkovina >2, je třeba provést 24hodinový sběr moči. Pokud hladina bílkoviny v moči dosáhne >2 g/24 hodin, je třeba léčbu ramucirumabem dočasně přerušit. Jakmile se hladina bílkoviny v moči vrátí na <2 g/24 hodin, je možné se vrátit k léčbě sníženou dávkou. Pokud znovu dojde ke zvýšení hladiny bílkoviny v moči na >2 g/24 hodin, doporučuje se druhé snížení dávky. Pokud hladina bílkoviny v moči dosáhne >3 g/24 hodin nebo v případě rozvoje nefrotického syndromu, je třeba léčbu ramucirumabem trvale vysadit. U pacientů léčených ramucirumabem v kombinaci s chemoterapií byla ve srovnání s pacienty užívajícími placebo a chemoterapii hlášena zvýšená incidence stomatitidy. V případě jejího vzniku je nutné ihned zahájit symptomatickou léčbu. Před započítím léčby starších pacientů s NSCLC musí být důkladně zvaženy komorbiditidy spojené s pokročilým věkem, stav vykonatosti a pravděpodobná tolerance chemoterapie, kvůli pozorovanému trendu k nižší účinnosti kombinace ramucirumabu s docetaxelem v rostoucím věku. Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje přibližně 17mg sodíku. **Interakce*:** Mezi ramucirumabem a paklitaxelem nebyly pozorovány žádné lékové interakce. Kombinované podávání s ramucirumabem nemělo vliv na farmakokinetiku irinotecanu a jeho aktivního metabolitu SN-38 ani na farmakokinetiku docetaxelu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Léčba přípravkem Cyramza se nedoporučuje během těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci. Přípravek Cyramza by měl být užíván v těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální přínos léčby pro matku převáží možné riziko. Ženy v reprodukčním věku by měly během léčby a 3 měsíce po poslední dávce ramucirumabu používat účinnou antikoncepci, je třeba je informovat o potenciálním riziku pro těhotenství a plod a doporučit jim, aby během léčby neotěhotněly. Pokud pacientka během léčby ramucirumabem otěhotní, má být poučena o potenciálním ohrožení udržení těhotenství a o riziku pro plod. Po dobu léčby přípravkem Cyramza a alespoň 3 měsíce po poslední dávce je třeba přerušit kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Není známo, že by měl přípravek Cyramza vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů s příznaky narušujícími schopnost soustředění a reakce se doporučuje, aby neřídili a neobsluhovali stroje, dokud tento účinek neodezní. **Nežádoucí účinky*:** Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s léčbou ramucirumabem (v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií) byly gastrointestinální perforace, závažné gastrointestinální krvácení a arteriální tromboembolické příhody. Nejčastější nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených ramucirumabem jsou: neutropenie, únava/astenice, leukopenie, epistaxe, průjem a stomatitida. **Balení, výdej a hrazení:** 2 injekční lahvičky 10ml. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a přípravek dosud není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Podmínky pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2-8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Číslo registračního rozhodnutí a datum poslední revize textu:** EU/1/14/957/001-003; 10.6.2016. Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku obdržíte na webových stránkách VPOIS spol. Lilly: <https://www.lilly.cz/info/default-page/vpois> nebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobožní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111, fax: 234 664 891.

* všimněte si prosím změn ve zkráceném souhrnu údajů o přípravku | GEJ = gastroesofageální junctura

Literatura: 1. <http://www.pharmaphorum.com/news/lillys-cyramza-approved-in-eu-for-stomach-cancer>, webová stránka navštívena 22. prosince 2014.



▼ A. Pánková, E. Králíková

Co je nového ve výzkumu nikotinu a tabáku?

Ve dnech 8.–10. 9. 2016 proběhla v několika posluchárnách Purkyňova ústavu pod záštitou děkana 1. LF UK prof. MUDr. Aleksi Šeda, DrSc., 17. konference evropské Společnosti pro výzkum nikotinu a tabáku (Society for Research on Nicotine and Tobacco, Europe, www.srnt.org). Tato prestižní akce byla podpořena Českou lékařskou společností JEP, Českou lékařskou komorou, Magistrátem hl. m. Prahy, Českou kanceláří WHO, Společností pro léčbu závislosti na tabáku a za 1. LF UK, Centrem pro závislé na tabáku III. interní kliniky a Ústavem hygieny a epidemiologie. Hlavním mottem konference bylo Translating quality science into quality practice.



Obrázek č. 1: Profesor I. Berlin, prezident Society for Research on Nicotine and Tobacco, Europe a prof. MUDr. E. Králíková, CSc., spolupředsedkyně místního organizačního výboru konference

Webové stránky konference www.srnt-e2016.com nabízejí přehled abstraktů i atraktivní program, který byl na vysoké úrovni především díky špičkovým prezentujícím z celého světa. Počet účastníků přesáhl 230 z 35 zemí

světa – kromě většiny evropských zemí byli zastoupeni delegáti z USA, Kanady, Austrálie, Nového Zélandu, Brazílie, Číny a dalších.

Navzdory velké snaze místního organizačního výboru o propagaci konference byla účast místních lékařů mizivá. To je překvapivé vzhledem k významu kouření jako rizikového faktoru mnoha nemocí, u onkologických onemocnění způsobuje zhruba jejich třetinu.

Jedna z hlavních plenárních přednášek byla na téma vzájemných vztahů mezi kouřením a mentálním zdravím. Neuropsychiatrická bezpečnost zatím nejúčinnějšího léku (vareniklinu) byla prokázána i v nedávno publikované studii EAGLES, díky níž se rozhodla Evropská léčková agentura odstranit varování před těmito možnými komplikacemi z příbalové informace pro pacienty tohoto preparátu. Zlepšení depresivních symptomů po léčbě závislosti na tabáku bylo prokázáno i na souboru českých pacientů (Štěpánková a kolektiv).

Dalším velkým tématem byly nové poznatky týkající se elektronických cigaret: přesnější termín vapování, protože nedochází k hoření, tekutina s nikotinem je pouze zahřívána. Vapování je předmětem intenzivního zkoumání, protože se zdá, že pravděpodobně pomáhá přestat kouřit, zejména formy, které se nepodobají cigaretám.

Právě z tohoto důvodu je jedna z forem ve Velké Británii hrazena v rámci National Health Service jako lék druhé volby v léčbě závislosti na tabáku. Zároveň si připomeňme, že se to týká pouze jedné konkrétní značky elektronických cigaret, u mnohých jiných není jasné ani složení, a ani účinnost jako prostředku k odvykání. Je však evidentní, že představují mnohem menší zdravotní riziko ve srovnání s klasickými cigaretami – a to až o 95%.

Nový pohled na užívání tabáku v těhotenství se týká souvislosti psychických poruch během dětství, dospí-



vání i v dospělosti. Řada z nás si ani neuvědomuje, že kouřením v tomto kritickém období jsou ovlivněny až 3 generace: matka kuřačka, plod a jeho zárodečné buňky.



56

Obrázek č. 2: Místo konání konference – Purkyněv ústav na Albertově v Praze

Byla zdůrazněna role partnera, depresivních příznaků a řešení stresu, které mohou snížit úspěšnost léčby. V těhotenství i jinak lze pro podporu v průběhu odvykání s výhodou využít i sms zprávy či mobilní aplikace – celosvětově bylo popsáno více než 100 možností, česky například aplikace Quitnow!, nebo www.exsmokers.eu.

Obaly cigaret jsou marketingem tabákových výrobků, ten je podstatný zejména u mladých začínajících kuřáků. Proto změna barvy krabičky na hnědozelenou

(ve studiích se jeví jako nejméně atraktivní) spolu s obrázkovým varováním a absencí loga, tedy jednotné balení, zvyšuje obavy kuřáků z vlivu kouření na jejich zdraví i zdraví okolí, více se stydí kouřit na veřejnosti a vede k více pokusům přestat kouřit. Zároveň snižuje počet prodaných krabiček a je prokazatelně účinnou prevencí zejména u mladých, kteří s kouřením pouze začínají.

Velmi zajímavé byly příspěvky týkající se farmakoterapie léčby závislosti na tabáku. Kromě prokázané účinnosti a bezpečnosti byly příspěvky věnovány kombinační terapii (vareniklin a nikotin), která se osvědčila v klinické praxi, a to zejména při dlouhodobém podávání (více než 3 měsíce).

Naprostou samozřejmostí je pro kolegy z USA, Kanady, Austrálie či UK léčba závislosti na tabáku jako součást standardní onkologické péče. Nulová expozice tabákovému kouří (aktivní i pasivní) významně zvyšuje dobu přežití po onkologické diagnóze, účinnost onkologické léčby a snižuje výskyt jejich nežádoucích účinků.

MUDr. Alexandra Pánková^{1,2}

prof. MUDr. Eva Králíková, CSc.^{1,2}

¹ Centrum pro závislé na tabáku 3. Interní klinika

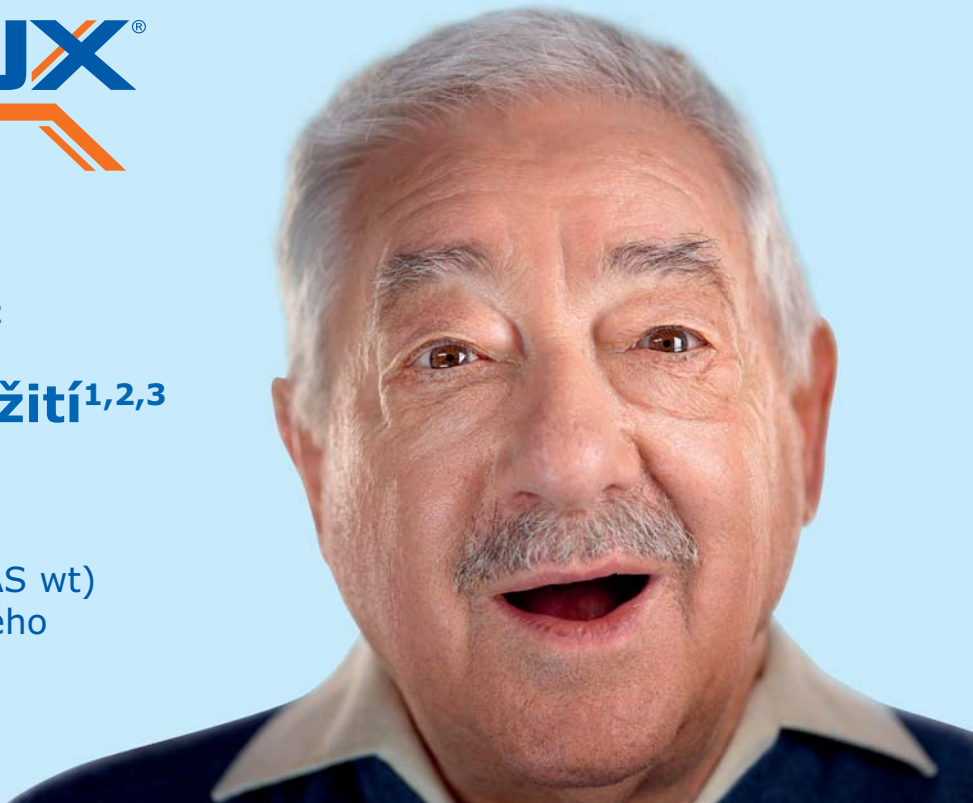
1. LF UK a VFN, Praha

² Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN, Praha

e-mail: Alexandra.Pankova@lf1.cuni.cz

Léčba, která jde do hloubky...² ... prodlužuje přežití^{1,2,3}

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



Reference

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

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok

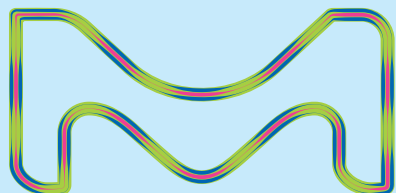
Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum. Indikace: Klíčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontra-indikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:**

Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžitě a trvale přerušení léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospasmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychium). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka - noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003, EU/1/04/281/005. **Datum poslední revize textu:** 06/2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

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



MERCK

OPDIVO® dává šanci více pacientům

OPDIVO® (nivolumab)



pacientům s pokročilým maligním melanomem^{1,2,4}



předlčeným pacientům s pokročilým NSCLC^{3,4,5}



předlčeným pacientům s pokročilým renálním karcinomem^{4,6}



pacientům s recidivujícím nebo rezistentním Hodgkinovým lymfomem po předchozí léčbě (ASCT a brentuximab vedotin)^{4,7,8}

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

Kvalitativní a kvantitativní složení: Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:** * Melanom: v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. **Renální karcinom:** jako monoterapie k léčbě pokročilého renálního karcinomu po předchozí terapii u dospělých. **Klasický Hodgkinův lymfom (cHL):** k léčbě recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. **Dávkování:** V monoterapii: dávka 3 mg/kg podávaná i.v. infuzí po dobu 60 minut každé dva týdny; v kombinaci s ipilimumabem: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí po dobu 60 minut s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí po dobu 90 minut každé 3 týdny u prvních 4 dávek, v další fázi nivolumab i.v. infuzí po dobu 60 minut každé 2 týdny. Léčba má vždy pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud jí pacient snáší. **Způsob podání:** Pouze k intravenóznímu podání, jako intravenózní infuze po dobu 60 minut. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** * Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ má být nivolumab vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu nejméně 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , s aktivními mozkovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, není tedy metabolizován enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými enzymy metabolizujícími léky a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými přípravky bude mít dopad na farmakokinetiku nivolumabu. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou aktivitou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva lze nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a také fertilitním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do lidského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu nivolumabem. **Nežádoucí účinky:** * **Velmi časté:** neutropenie, únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem i hypotyreóza, bolest hlavy, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, horečka, a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a musí se okamžitě zahájit vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentráty v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odklápěcím uzávěrem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Bristol-Myers-Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** listopad 2016.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je od 1. 1. 2017 hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom v monoterapii. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku. *Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

1. Weber, J.S. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375-84.
2. Robert, C. et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-30.
3. Brahmer, J. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
4. Opdivo® Souhrn údajů o přípravku, 2016
5. Borghaei H. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
6. Motzer, J.R. et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803-1813
7. Ansell SM et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 2015; 372 (4): 311-9.
8. Younes A et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17 (9): 1283-94.

▼ V. Benešová

Organizace onkologické péče v kraji Vysočina – co máme a co potřebujeme... z pohledu onkologa v běžné klinické praxi

Kraj Vysočina leží v hornaté části Českomoravské Vrchoviny v mírně zvlněné geomorfologické oblasti. Svou rozlohou 6790 km² zaujímá 14. místo mezi českými kraji. Jsme spádovou oblastí pro 512 582 obyvatel, a proto i hustota zalidnění je nižší, než je tomu v jiných krajích, a to 75 lidí na km². Českomoravská Vrchovina je krajem kopcovitým, s četnými malými vesničkami, s proměnlivým chladným počasím, ve kterém stejně jako v ostatních krajích stárne populace žijící v menších vesnicích. V roce 2014 bylo v Kraji Vysočina nově diagnostikováno 3914 pacientů se zhoubným novotvarem. V tomto roce zemřelo 1231 osob v souvislosti se zhoubným novotvarem. Celkem k 31. 12. 2014 v kraji Vysočina žilo 25 317 osob se zhoubným novotvarem, nebo s anamnézou tohoto onemocnění, vyžadující dispenzární péči.

V našem kraji se nachází pět stejně velkých nemocnic s přibližně stejnou spádovou oblastí, a to: Nemocnice Jihlava, Nemocnice Havlíčkův Brod, Nemocnice Pelhřimov, Nemocnice Nové Město na Moravě a Nemocnice Třebíč. Všechny těchto pět nemocnic má stejné rovnocenné postavení. V roce 2006 se naše jihlavská nemocnice stala komplexním onkologickým centrem. Město Jihlava se nachází blízko dálnice D1 a nemocnice má komplexní zastoupení všech základních i speciálních medicínských oborů v jednom místě, s provozem po dobu 24 hodin. Komplexní onkologické centrum Nemocnice Jihlava má jako jediné k dispozici 46 lůžek pro onkologické pacienty a ozařovny, vybavené dvěma lineárními urychlovači Varian 2 100 C/Dm pro brachyterapii Varisource s plánovacím a verifikačním systémem Varisource. Dále máme mimo standardní přístrojové vybavení k dispozici magnetickou rezonanci a nově PET/CT. V Nemocnici Jihlava stejně jako na ostatních onko-

logických ambulancích našich nemocnic jsou funkční multidisciplinární týmy.

Obr. č. 1: Kraj Vysočina



Zdroj: archiv autorky

CO MÁME ...

V době vzniku komplexního onkologického centra na našem pracovišti se všichni onkologové našeho kraje velice dobře osobně znali a již v této době jsme vzájemně spolupracovali. Naši kolegové-onkologové ze spádových ambulancí byli a jsou stejně zkušení a erudovaní jako my, a tak je zcela přirozené, že rozhodnutí o plánované systémové – centrové léčbě je stanoveno po vzájemné domluvě mezi nimi a naším onkologickým centrem. Aplikace systémové chemoterapie zůstává plně v kompetenci odesílajícího onkologa a k aplikaci centrové léčby jsou pacienti odesíláni do našeho komplexního onkologického centra. Pakliže pacient indikovaný k centrové



léčbě splňuje kritéria daná plátcem zdravotní péče, je možné aplikaci léčby zahájit ihned bez časového prodlení. Hned po zahájení aplikace centrové léčby je stanoven terapeutický plán, který je plně respektován oběma stranami. Je pravdou, že naši onkologičtí pacienti jsou s tímto „rozdělením“ systémové léčby a spoluprací mezi námi velice spokojeni. Využíváme již provedených laboratorních a zobrazovacích vyšetření, a tak aplikace centrové léčby na našem chemostacionáři je efektivní a nepůsobuje další traumatizaci našich pacientů.

CO NEMÁME ...

Vzhledem k hornatému terénu a nízké osídlenosti kraje je naším největším problémem velice špatná dopravní dostupnost. Pokud pacient bydlí v odlehlé vesnici, kam jezdí pouze dva autobusy denně, a do místa aplikace centrové léčby je třeba dvou, popřípadě tří přestupů, je situace pro pacienty velice obtížná a v zimních měsících prakticky neúnosná. Situaci komplikuje i omezení preskribce převozu sanitními vozy ze strany plátců zdravotní péče, a tak je pravdou, že pro některé pacienty je aplikace centrové léčby prakticky nemožná ... Všichni se v našem kraji snažíme pacienty indikované k centrové léčbě srozumitelně informovat a vždy pak respektujeme i jejich rozhodnutí. Dalším narůstajícím problémem

je nedostatek mladých kolegů-onkologů ve spádových onkologických ambulancích a myslím si, že situace se bude nadále zhoršovat a může výhledově výrazně zkomplikovat dostupnost onkologické péče našich pacientů.

Závěr

Díky vzájemné rovnocenné spolupráci mezi všemi onkology kraje Vysočina se většina indikovaných onkologických pacientů dostává k aplikaci centrové onkologické léčby. Rozhodovací proces je vždy výsledkem vzájemné domluvy mezi onkologem ze spádové ambulancie a onkologem komplexního onkologického centra, kdy oba zúčastnění lékaři mají stejné rozhodovací právo. Tento model centrové onkologické léčby je z našeho pohledu velice výhodný jak pro pacienty, tak i pro nás lékaře-onkology z kraje Vysočina.

MUDr. Věra Benešová

Nemocnice Jihlava

e-mail: benesova.vera@post.cz

INZERCE

MEDICAL TRIBUNE

NOVINY PRO ZDRAVOTNÍKY, KTEŘÍ CHTĚJÍ VĚDĚT VÍCE

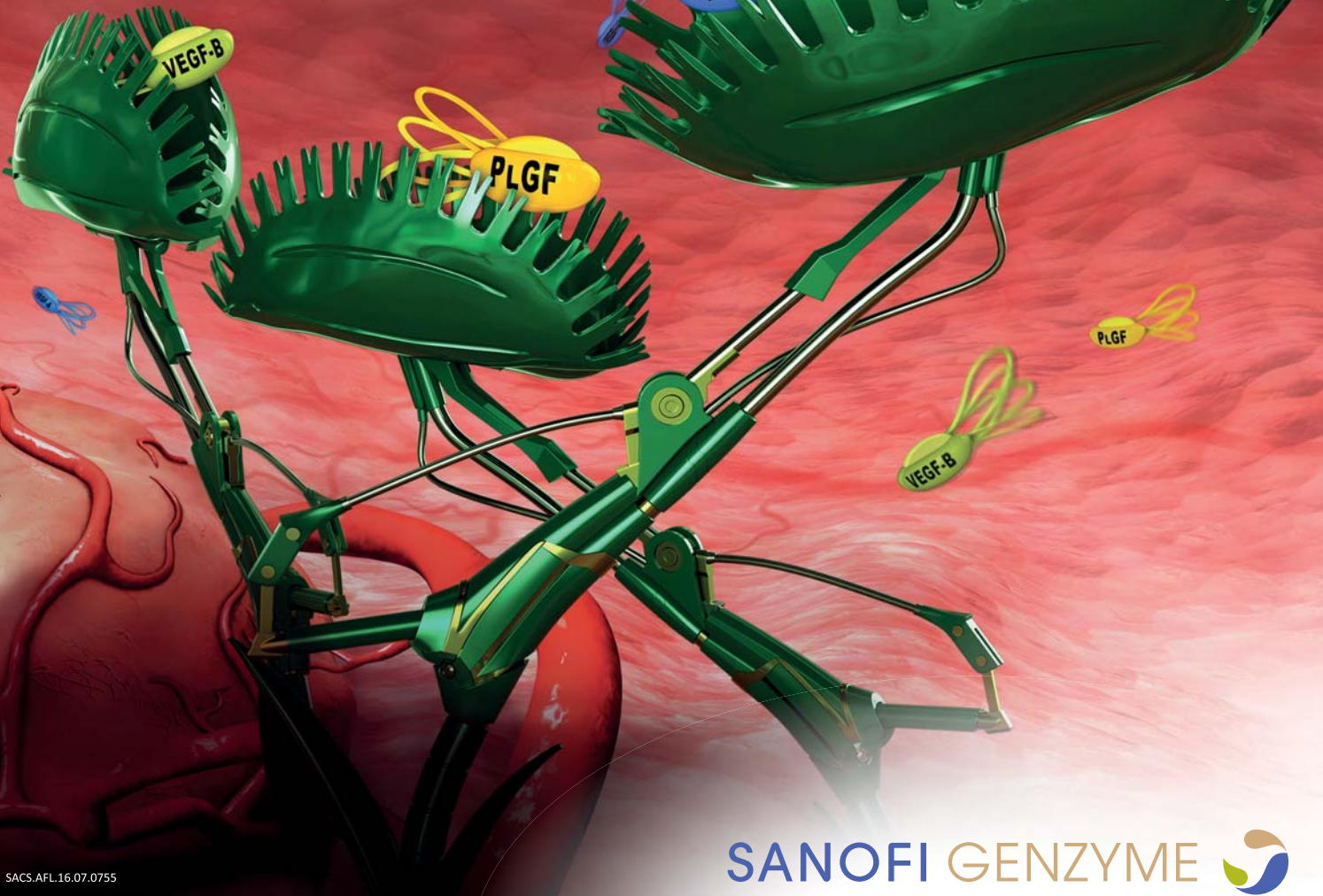


Praktické informace potřebné pro každodenní práci v nemocnicích, lékárnách či soukromých ambulancích



DALŠÍ TITULY VYDAVATELSTVÍ:





SACS.AFL.16.07.0755

Zkrácená informace o léčivém přípravku

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

Název přípravku: ZALTRAP 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje afiberceptum 25 mg. **Indikace:** ZALTRAP v kombinaci s chemoterapií irinotekan/5-fluorouracyl/kyselina folinová (FOLFIRI) je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC), který je rezistentní nebo progredoval po léčbě režimem obsahujícím oxaliplatinu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku ZALTRAP podávaného formou nitrožilního infuze po dobu 1 hodiny je 4 mg/kg tělesné hmotnosti, s následnou terapií režimem FOLFIRI. Tato léčba je považována za jeden léčebný cyklus. Léčebný cyklus se opakuje každé 2 týdny. V léčbě přípravkem ZALTRAP se má pokračovat až do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřídatelné toxicity. Doporučené úpravy dávkování či oddálení léčby viz platné SPC. V případě nutnosti musí být léčba buď dočasně pozastavena, nebo trvale ukončena. ZALTRAP se musí podávat formou intravenózní infuze po dobu 1 hodiny. ZALTRAP se nesmí podávat jako neředěný koncentrát přípravku ZALTRAP, technikou i.v. push nebo formou nitrožilního bolusu. ZALTRAP se nesmí podávat formou intravenózní injekce. Každá injekční lahvička s koncentrátem pro přípravku infuzního roztoku je určena pouze pro jednorázové použití a následné roztoky přípravku je třeba podávat pomocí infuzních setů obsahujících 0,2 um polyethersulfonový filtr. Materiály pro infuzní sety viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na afibercept nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Offatmologické/Intravenózní podání kvůli hypersensitickým vlastnostem přípravku ZALTRAP:** Kontraindikace týkající se jednotlivých komponent režimu FOLFIRI jsou uvedeny v příslušných souhrnných údajů o přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření:** **Klinicky významná varování:** U pacientů léčených afiberceptem bylo popsáno zvýšené riziko krvácení, včetně závažných a fatálních krvácivých příhod. Je třeba sledovat známky a příznaky GI krvácení a dalších závažných krvácení. Pacientům se závažným krvácením se nemá přípravek podávat. Vzhledem k možnosti vzniku trombotycepce se doporučuje monitorovat kompletní krevní obraz (KO) včetně počtu trombocytů, na počátku léčby, před zahájením každého cyklu léčby afiberceptem a dle klinické potřeby. Podání režimu ZALTRAP/FOLFIRI je třeba odložit, pokud počet trombocytů nedosáhne $75 \times 10^9/l$. Dále byly hlášeny případy GI perforace, včetně fatální GI perforace. Je třeba sledovat známky a příznaky GI perforace a v případě jejího vzniku se má léčba afiberceptem vysadit. Byl hlášen vznik píštěle s postinžením GI traktu i mimo GIT, v případě jejího vzniku se má léčba přípravkem ukončit. Bylo pozorováno zvýšené riziko hypertenze 3.-4. stupně. Před zahájením léčby afiberceptem je nutno zajistit adekvátní kontrolu preexistující hypertenze. Nelze-li hypertenzi adekvátně kontrolovat, léčba afiberceptem se nemá zahajovat. Během léčby se doporučuje monitorovat krevní tlak každé dva týdny, včetně změny krevního tlaku před každým podáním nebo dle klinické potřeby. Pokud se hypertenze objeví v průběhu léčby afiberceptem, je třeba zajistit kontrolu krevního tlaku příslušnou antihypertenzní terapií a pravidelně monitorovat krevní tlak. V případě rekurentní medicínsky významné nebo závažné hypertenze i přes optimální léčbu, je třeba afibercept vysadit, dokud nebude dosaženo kontroly krevního tlaku a snížit dávku afiberceptu v následných cyklech na 2 mg/kg. Nelze-li dosáhnout adekvátní kontroly hypertenze použitím náležité antihypertenzní terapie nebo snížením dávky afiberceptu, nebo dojde-li k rozvoji hypertenzní krize nebo hypertenzní encefalopatie, je třeba léčbu afiberceptem trvale ukončit. Je třeba zvýšené opatrnosti u pacientů, kteří mají v anamnéze klinicky významné kardiovaskulární onemocnění (CHS či městnavé srdeční selhání). Pacienti s NYHA III nebo IV nemají být přípravkem ZALTRAP léčeni. Při léčbě byly pozorovány ATE, včetně tranzitorní ischemické ataky, cévní mozkové příhody, anjny pectoris, intrakardální trombu, infarktu myokardu, arteriální embolie a ischemické kolitidy. Při výskytu ATE, se má léčba afiberceptem ukončit. Rovněž byly hlášeny případy VTE, včetně hluboké žilní trombozy (DVT) a plicní embolie (židka fatální). V případě VTE stupně 4, včetně žilní embolie, se má léčba přípravkem ZALTRAP ukončit. Pacientům s hlubokou žilní trombózou stupně 3 je třeba podat antikoagulační dle klinické potřeby a léčba afiberceptem by u nich měla pokračovat. V případě recidivy i přes naležitou antikoagulační léčbu se má léčba afiberceptem ukončit. U pacientů s tromboembolickými příhodami těltno nebo nižšího stupně je zapotřebí důkladného sledování. U pacientů léčených afiberceptem byla pozorována závažná proteinurie, nefrotický syndrom a trombotická mikroangiopatie (TMA). U těchto pacientů je třeba sledovat rozvoj nebo zhoršení proteinurie a provést analýzu moči před každým podáním afiberceptu. Pacienti s hodnotou $\geq 2+$ při stanovení bílkovin pomocí proužku nebo s hodnotou UPCR > 1 nebo s poměrem bílkovina/kreatinin (PCR) > 100 mg/mmol mají podstupovat zvláštní sběr moči. Podávání afiberceptu se má dočasně přerušit, pokud proteinurie dosáhne hodnoty ≥ 2 g/24 hodin, a obnovit při poklesu proteinurie na < 2 g/24 hodin a poté snížit dávku na 2 mg/kg. U pacientů, u nichž dojde k rozvoji nefrotického syndromu nebo TMA, se má léčba afiberceptem ukončit. Dále byly hlášeny případy osteonekrózy čelistí (ONJ) u pacientů léčených přípravkem ZALTRAP, z nichž někteří byli předmět nebo součástí současného bisfosfonátu. Je zapotřebí zvýšené opatrnosti v případě současného či sekvencího podávání přípravku ZALTRAP a intravenózní bisfosfonát. Před začátkem léčby přípravkem ZALTRAP má být zvaženo zubní vyšetření, vhodné preventivní zubní ošetření a nemají být, pokud je to možné, prováděny invazivní stomatologické zákroky. U pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI byl pozorován zvýšený neurologický komplikací (febrilní neurologické infekce). Na počátku léčby a před zahájením každého cyklu afiberceptu se doporučuje sledování kompletního krevního obrazu (KO) včetně diferenciálního rozpočtu. Podání režimu ZALTRAP/FOLFIRI je třeba odložit, pokud počet neutrofilů nedosáhne $1,5 \times 10^9/l$. U pacientů, kteří mohou mít zvýšené riziko neurologických komplikací, lze zvažít terapeutické použití G-CSF při prvním výskytu neutropenie 2-3 stupně závažnosti a sekundární profylaxi. Byl pozorován vyšší výskyt závažného průjmů. V tomto případě je třeba provést úpravu dávkování v režimu FOLFIRI a zahájit léčbu protiprůjmovými léčivými přípravky a zajistit rehydrataci dle potřeby. Byla hlášena závažná hypersenzitivní reakce (včetně bronchospasmu, dušnosti, angioedému a anafylaxe), při jejím výskytu se musí léčba afiberceptem ukončit a provést vhodná terapeutická opatření. V případě mírné až středně závažné hypersenzitivní reakce na ZALTRAP (včetně zčervenání v oblasti, kožní vyrážky, kopřivky a svědění) se musí léčba afiberceptem dočasně přerušit až do odeznění reakce. V klinicky indikovaných případech lze zahájit léčbu kortikosteroidy a/nebo antihistaminiky. V následných cyklech lze zvýšit předčlenění kortikosteroidy a/nebo antihistaminiky. Při opakované léčbě pacientů s předchozím výskyt hypersenzitivní reakce je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Afibercept může zhoršit hojení ran. Léčba afiberceptem se má dočasně přerušit na dobu alespoň a týdně před elektivní operací a léčba by neměla být zahájena minimálně 6 týdnů po rozsáhlé operaci a pokud nedojde k úplnému zhojení operací rány. U menších chirurgických výkonů, jako jsou zavedení centrálního žilního přístupu nebo portu, biopsie a extrakce zubu, lze léčbu afiberceptem zahájit nebo obnovit ihned po úplném zhojení rány. Léčba afiberceptem je nutno ukončit u pacientů se zhoršeným hojením ran, u nichž je zapotřebí lékařská intervence. Syndrom zdání reverzibilní encefalopatie (PRES) nebyl v pilotní studii fáze II zahrnutými pacienty s mCRC hlášen. V jiných studiích byl výskyt PRES hlášen u pacientů léčených afiberceptem v monoterapii a v kombinaci s jinými chemoterapiemi. Diagnóza PRES je třeba potvrdit vyšetřením mozku magnetickou rezonancí (MR). U pacientů, u nichž dojde k rozvoji PRES, se má afibercept vysadit. **Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater:** Doposud nebyly provedeny žádné studie u přípravku ZALTRAP u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Klinické údaje naznačují, že u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater není zapotřebí změna počáteční dávky. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici jen velmi omezené údaje, proto je třeba léčit tyto pacienty s opatrností. Údaje týkající se podání afiberceptu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici. **Pediatrická populace:** Neexistuje žádné relevantní použití přípravku ZALTRAP u pediatrické populace v indikaci metastatického kolorektálního karcinomu. **Starší pacienti:** U starších pacientů ve věku ≥ 65 let bylo zvýšené riziko průjmů, závrati, astenie, obvyklé tělesné hmotnosti a dehydratace. Tyto pacienty se doporučuje pečlivě monitorovat. U starších osob není zapotřebí úprava dávkování přípravku ZALTRAP. **Těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se podávání afiberceptu těhotným ženám. ZALTRAP smí být použit pouze, pokud potenciální přínos odovídá potenciálnímu riziku u těhotné. V případě otehotnění během používání přípravku ZALTRAP musí být pacientka informována o potenciálním nebezpečí pro vyvíjející se plod. Při rozhodování o tom, zda přerušit kojení nebo vysadit/nezahájit léčbu přípravkem ZALTRAP, je nutno vzít v potaz prospěšnost kojení pro dítě a přínos terapie pro ženu. Ženy ve fertilním věku a plodní musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a minimálně 6 měsíců po poslední dávce léku. Na základě studie je pravděpodobné, že během léčby afiberceptem dojde k postžení plodnosti mužů i žen. **Interakce:** Populární farmakokinetická analýza a srovnání mezi studiiemi neodhalily žádnou farmakokinetickou účinnou interakci mezi afiberceptem a režimem FOLFIRI. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vyskytnou-li se u pacientů příznaky ovlivňující jejich zrak, koncentraci či jejich reakční schopnosti, je třeba pacientům doporučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje. **Nežádoucí účinky:** leukopenie, příjem, neutropenie, proteinurie, zvýšení AST, stomatitida, únava, astenie, trombotycepce, zvýšení ALT, hypertenze, cévní poruchy, plicní embolie, infekce, pokles tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu, epistaxe, bolest břicha, dehydratace, dysfonie, zvýšení sérového kreatininu a bolest hlavy, osteonekróza čelistí. Kompletní přehled NÚ viz SPC. **Předávkování:** Specifické antidotum neexistuje. Případy předávkování je třeba řešit vhodnými podpůrnými prostředky, zejména z hlediska monitorování a léčby hypertenze a proteinurie. Pacient musí zůstat pod pečlivým dohledem a musí být sledován výskyt případných nežádoucích účinků. **Doba použitelnosti a podmínky uchování:** 3 roky. Uchovávejte v chladničce ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$), v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** Jedno balení obsahuje 4 (8) ml koncentrátu v 5 (odml) injekční lahvičce z čirého borosilikátového skla (typ I) uzavřené zátkou s obrubou a odhrubávkou (flip-off) víčkem s vnitřní potažovanou přední podložkou. Velikost balení i nebo 3 lahvičky. **Držitel registračního rozhodnutí:** sanofi-aventis groupe, s.á, rue La Boétie, 75008, Paříž, Francie. **Registrační číslo:** EU/1/12/814/001-003. **Datum revize textu:** 28. 4. 2016

Před použitím přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku. Jen na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/1766, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, <http://www.ema.europa.eu/>. Určeno pro odbornou veřejnost.

*Všimněte si, prosím, změny v informacích o přípravku.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Votrient (pazopanib) prokázal v 1. linii mRCC vysokou účinnost,^{1,2,3}
odlišný bezpečnostní profil vs. sunitinib² a preferenci pacienty⁴



Votrient[®]
pazopanib
SÍLA PRVNÍ LINIE



SÍLA NA CESTU VPŘED

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

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

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

viz SPC. Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností. V průběhu léčby pazopanibem se nesmí pít grapefruitový džus. **Těhotenství a kojení:** Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Možné riziko pro člověka není známo. Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Ženy ve fertilním věku by měly být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem *a nejméně 2 týdny po jejím ukončení* užívaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se otěhotnění. Pacienti – muži (včetně těch, kteří podstoupili vasktomii) musí používat kondom během pohlavního styku v průběhu užívání pazopanibu a nejméně 2 týdny po poslední dávce pazopanibu, aby těhotné partnerky a partnerky v reprodukčním věku uchránili od možného vystavení léku. V průběhu léčby pazopanibem by mělo být kojení přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky: snížení chuti k jídlu, průjem, změna barvy vlasů a kůže, hypertenze, nauzea, únava, anorexie, zvracení, dysgezie, zvýšení hladiny ALT, AST a bolesti břicha. Časté nežádoucí účinky: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypotyreóza, hypofosfatémie, bolest hlavy, závratě, tetaragie, parestezie, návaly horka, epistaxe, dysfonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, hypopigmentace kůže, erytém, pruritus, depigmentace kůže, suchá kůže, hyperhidróza, myalgie, svalové spazmy, proteinurie, asténie, zánět sliznic, otok, bolest na hrudi, snížení hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, snížení počtu bílých krvinek, zvýšení lipázy, zvýšení krevního tlaku, zvýšení TSH v krvi, zvýšení GMT, zvýšení jaterních enzymů, nově mikroangiopatická angiopatie a zadní reverzibilní encefalopatie (PRES). Pazopanib není indikován do kombinace s jinou léčivou látkou. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání se nevyžadují. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem, 30, 60 nebo 90 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/10/628/001-004. **Datum registrace:** 14. 6. 2010. **Datum poslední revize textu SPC:** 10.11.2016. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

Reference:

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

NOVARTIS

Novartis s.r.o. | Oncology | Gemini, budova B | Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 | tel: +420 225 775 111 | www.novartis.cz



▼ T. Svoboda

Aktuální možnosti vzdělávání mladých onkologů – specializované programy doma i v zahraničí

V celém světě je stále větší pozornost zaměřena na generaci budoucích leaderů, tedy mladé lékaře-specialisty. Všechny významné organizace v onkologii (ASCO, ESMO, ESO) samozřejmě nejsou výjimkou a nabízejí tedy široké spektrum aktivit, kterým doplňují a zvyšují úroveň vzdělání lékařů v přípravě k atestaci. Důvodů je celá řada a patří k nim např. sjednocení požadavků na rozsah přípravy (při ESMO tak vzniklo Global Curriculum in Clinical Oncology) i výsledných znalostí (jednotné zkoušky, které v případě úspěšného absolvování opravňují žadatele k výkonu své specializace kdekoli v Evropě). Rozběhnuté jsou rovněž programy středně- a dlouhodobých stáží, nebo jiných pobytů v předních světových institucích. Mladí onkologové jsou jednou z nejvýznamnějších skupin v rámci ESMO, vystupují velmi aktivně, podílejí se na vedení a dalším směřování této organizace a v rámci nejvýznamnějších akcí (ESMO konference apod.) nabízejí a zajišťují vlastní část odborného i společenského programu. V zemích střední a východní Evropy však dlouhou dobu nebyly vytvořeny podmínky pro fungování této věkově omezené (nejčastěji do 40 let věku, nebo pro lékaře v přípravě k atestaci) skupiny. Naštěstí ČR představuje jednu z mála výjimek, kde je problematika mladých lékařů v onkologii dlouhodobě věnována pozornost. V průběhu posledních let došlo k dalšímu rozšíření spektra možností a nabídek na vzdělávání doma i v zahraničí, získání přehledu o nejnovějších postupech a trendech v onkologii a současně porovnání s klinickou praxí v ostatních zemích. Nedílnou součástí nabývajících ještě většího významu je pak možnost pravidelného kontaktu s odborníky v jiných zemích a navázání bližších pracovních i osobních vztahů. Z tohoto pohledu je nutno na vývoj na mladé české onkologické scéně pohlížet velmi pozitivně – příkladem budiž několik níže uvedených aktivit, které se v poslední době podařilo realizovat, nebo také akce s již mnohaletou tradicí.

Již probíhající programy

V rámci vzdělávání mladých onkologů byl již v letošním roce zahájen program ve spolupráci s European School of Oncology, **ESO Oncology Academy**. Ten je kompletně sponzorován firmou Novartis, která se přihlásila jako jedna z prvních ke skutečné podpoře budoucích onkologů. Přestože původní představy byly poněkud odlišné, vznikl na základě domluvy v oboru se věnující organizací s touto dlouhou dobu vzdělávání projekt, ve kterém na základě podaných žádostí 15 našich vybraných mladých onkologů absolvuje celkem 4 krátké dvoudenní vzdělávací pobyty na předních pracovištích. Zde získají souhrn současného stavu poznání, ale i praktického předvedení postupů diagnostiky a léčby daného onemocnění, včetně např. účasti na setkání multioborových týmů. V roce 2016 již proběhly první dva mítinky. Na prvním z nich, v Brně v rámci programu BOD, bylo pro naše a zahraniční lektory cílem především přiblížení problematiky obecné onkologie. Prezentace byly zaměřeny na nádorovou biologii, imunologii, přístup k nemocným vysokého věku či riziko TEN u nádorových onemocnění. Jednotlivé prezentace obstarali jak naši přední onkologové (prof. B. Melichar, doc. P. Tesařová, doc. T. Svoboda), tak významné zahraniční osobnosti, např. prof. Senkus-Konevka by měla být vyzvanou přednášející na PragueONCO v roce 2017, dr. Eniu má v rámci ESMO na starosti problematiku lékové dostupnosti a spolupráce s WHO. S úvodní prezentací vystoupil sám prezident ESO dr. Alberto Costa. Jde totiž o zcela nový projekt, jaký v této podobě (obdoba Masterclass in Oncology) pro zástupce jediné země tato organizace dosud nikdy neorganizovala. Následující kurz pak proběhl v Lisabonu v Champalimaud centru a pod vedením prof. F. Cardoso byl věnován problematice karcinomu prsu. Tato instituce je zaměřena jak na zajištění komplexní onkologické péče mezinárodního rozsahu, tak na primární



výzkum a ročně jí projde více než 700 nových pacientek s karcinomem prsu. Péči o ně zajišťuje a o program kurzu se postarala skupina nejvýznamnějších portugalských odborníků na karcinom prsu, kteří se mj. zásadní měrou podílejí na tvorbě léčebných doporučení pro toto onemocnění.

Naštěstí můžeme zodpovědně prohlásit, že k překvapení všech byli zástupci mladé generace našich onkologů v obou proběhlých kurzech velmi dobře hodnoceni a svými odbornými znalostmi, schopností komunikace a jazykovým vybavením dělají našemu oboru v zahraničí čest (obrázek č. 1).



Obrázek č. 1: Skupina mladých onkologů v popředí s dr. Fatimou Cardoso, z programu kurzu věnovaného karcinomu prsu – Lisabon červenec 2016

V příštím roce, v květnu, proběhne v rámci dokončení tohoto dvouletého cyklu kurz věnovaný problematice karcinomu plic v Curychu, kde je hlavním organizátorem prof. R. Stahel, a zatím v jednání je termín posledního kurzu zaměřeného na léčbu maligního melanomu ve Vídni, který bude probíhat pod záštitou prof. Ch. Zielinskiho. Náplní těchto zbývajících, opět dvoudenních zahraničních pobytů, bude komplexní přehled současných možností diagnostiky, léčebných postupů ve všech modalitách zvláštního přístupu k pacientům s daným onemocněním.

Rozběhlý je již rovněž program **OncoNews** (webový portál) s příspěvky mladých kolegů na téma závěrů mezi-

národních studií, konferencí nebo prezentací výsledků vlastních hodnocení. Tato forma vzdělávání má u mladší generace značnou oblibu a e-learningová sdělení se stala široce využívanou možností šíření získaných poznatků.

Výbor ČOS nyní odsouhlasil nový **Projekt kontinuálního vzdělávání mladých onkologů (KVMO)**. Ten je již smluvně potvrzen ČSL JEP a firmou TEO consulting je rozjednána finanční podpora nejlépe v rámci podúctu ČOS pro výzkum a vzdělávání. Jde o koncept akreditovaného vzdělávání zahrnujícího nejen e-learningy, ale i webcasty, mikrosemináře a další aktivity. Do přípravy budou zapojeni samotní mladí onkologové ve spolupráci s kolegy staršími a již zkušenějšími. Na příští schůzi výboru ČOS by měl být nominován board projektu, ve kterém slíbila svoji podporu potvrdit vlastní účastí předsedkyně výboru doc. J. Prausová. Ten by zasedal 1krát ročně a bude se podílet na tvorbě ročního plánu. Ohledně vlastního zaměření proběhl výzkum v podobě dotazníkové akce (je nutné podotknout, že s velmi dobrou odezvou a návratností), ve které mladí onkologové odpovídali na otázky, jaká témata by upřednostnili, jakou formou by prezentace měly být optimálně vedeny, a v jejich rámci hodnotí jako nejvýznamnější faktor, který je dokáže přivést k aktivní účasti na této formě vzdělávání. Nejčastěji byla preferována kombinovaná forma zahrnující odbornou část a komunikační dovednosti (v 63 %), nebo podvečerní několikahodinový seminář (v 39 %). Aktivně se svojí účastí počítá 65 % z oslovených respondentů. Z navržených témat byl nejvyšší zájem o problematiku paliativní medicíny, výživy v onkologii, komunikační dovednosti, léčbu bolesti a prezentaci zajímavých kazuistik. Mladí onkologové rovněž vyjádřili potřebu uveřejňovat výsledky vlastního výzkumu, zapojení do workshopů na jednotlivých pracovištích a KOC, nebo tisku zajímavých studijních materiálů. Z pohledu důvěryhodnosti a kvality je pro nejvýznamnější osobnost přednášejícího (72 %), předchozí zkušenosti (60 %), nebo doporučení kolegy (42 %). První výsledky, setkání a prezentace by měly být součástí hlavního programu Brněnských onkologických dnů v dubnu 2017 a následně i dalších významnějších odborných akcí.

Jasnou a jednoznačnou stálicí ve vzdělávání mladých onkologů je každoroční **Setkání klubu mladých onkologů (KMO)**. Již dlouhou dobu probíhá v hotelu Medlov ve Fryšavě pod Žakovou horou v termínu uprostřed června. Tato víkendová akce je vždy věnována nádorům určité lokalizace (střídají se tak např. malignity gynekologické, nádory prsu, ORL, mozku a melanom,



horní části trávicího traktu, kolorekta, nebo plic). Její velkou výhodou je nejenom komplexní přehled všech metod a možností protinádorové léčby, ale především její multioborový charakter. Příslušné prezentace jsou totiž připravovány mladými specialisty v histopatologii, chirurgii apod. To mimochodem vedlo k tomu, že podobné programy po vzoru KMO pro své mladé lékaře začali připravovat urologové, gynekologové a další odbornosti. V posledních letech se v rámci této akce stal velmi oblíbeným blok věnovaný paliativní léčbě, ve kterém tradičně exceluje doc. O. Sláma z MOÚ.

Každoroční program je zahajován stručnou prezentací aktuálního dění ve vedení odborné společnosti, prezentované nejčastěji místopředsedou ČOS prof. B. Melicharem. Ten se zaměřuje na novinky ze života a činnosti společnosti, ve vzdělávání a výzkumu včetně možností dalšího sebeuplatnění mladých lékařů. Obvykle se rovněž podaří na úvod sobotního programu získat vyzvaného speakera se zajímavým nebo důležitým sdělením.

V poslední době tak zazněl např. přehled využití a principy imunoterapie, velký ohlas měla přednáška o současném preklinickém výzkumu a studiích 1. fáze v USA, nebo právní problematika a problémy klinické praxe vzniklé v souvislosti s platností nového zákoníku.

Již nyní na tomto místě lze všechny pozvat na příští ročník této konference, která se bude konat na stejném místě ve dnech 16.–18. 6. 2017. Jejím stěžejním tématem bude ohlédnutí za historií – bude se totiž jednat o jubilejní, již XX. setkání KMO. Hlavním bodem programu by mělo být srovnání onkologie před 20 lety a v současnosti, což bude jistě velmi zajímavé. Na jednu stranu z pohledu vývoje možností v léčbě operační, radioterapii, imunoterapii, chemoterapii a léčbě cílené, stejně jako v histopatologii, diagnostických metodách nebo výzkumu. Účastníci tím získají přehled o tom, co bylo standardem v nedávné minulosti a kam jsme pokročili v době dnešní. Na stranu druhou bude tato informace cenná i z hlediska farmakoekonomického, neboť narůstající



XX. setkání Klubu mladých onkologů



**20 let
v onkologii
solidních
nádorů**

16. - 18.6.2017

www.linkos.cz / www.hotelmedlov.cz



trend převodu na moderní a velmi drahá léčiva nemůže financovat žádný zdravotnický systém na světě a jejich přístup na trh bude třeba omezit, což ve svém důsledku povede k tomu, že ani na poněkud starší, ale relativně podobně účinné léčebné metody nebudeme moci zapomenout a jejich přehled bude velmi cenný.

Jako poslední poznámku mi dovoluje pochválit všechny, kteří se od samotného počátku na vzniku a fungování tohoto programu podíleli. V rámci střední a východní Evropy se jedná o unikát, který nám odborné společnosti onkologů v okolních zemích závidějí. Těšíme se tedy na vaši účast.

Další možnosti pro mladé onkology na mezinárodním fóru

Také v zahraničí je řada možností pro vzdělávání našich mladých onkologů. Nutno však přiznat, že jejich využití je bohužel alespoň zatím zcela minimální. Důvodů je jistě celá řada a hlavním určitě nebude problém finanční, neboť ESMO ve svých aktivitách na mladé lékaře cílí a programy s náklady pobytu jim kompletně uhradí, takže asi jedinou podmínkou je stát se členem této evropské onkologické organizace s ročním poplatkem 25 €. Spíše je na vině současný systém vzdělávání a nutnost pokrytí provozu vlastního pracoviště, které neumožňují uvolnění žadatele na dlouhodobou stáž, např. v trvání 2 až 3 měsíců. ESMO proto připravilo program stáží na předních evropských pracovištích, jejich trvání je zkráceno. Jelikož se snaží o rovnoměrné rozvrstvení přijatých zájemců mezi jednotlivé země a z ČR se po dlouhou dobu žádný kandidát neobjevil, je šance případných zájemců o takovouto pozici poměrně vysoká.

Podle informací z jednání výboru ESMO konaného během konference v Kodani je zřejmé, že celková snaha získat do řad svých nástupců co nejvíce zájemců o onkologii a její přiblížení směřuje již na studenty LF. Ti měli opakovaně v letních měsících možnost zúčastnit se speciálního kurzu onkologie s cílem rozšíření povědomostí o oboru a získání zájmu o něj. Pro velký počet uchazečů v roce letošním je v plánu příští rok buď navýšení jejich počtu na nejméně 90 ve Valencii, kde dosud probíhaly, nebo dokonce pořádání kurzu 2krát ročně.

Jako další možnost máme dnes šanci nominovat mladého perspektivního onkologa ve věku 35–45 let do ESMO Leaders Generation programu. V ČR by nemělo být problémem vhodného kandidáta nalézt, protože schopných, jazykově a teoretickými i praktickými zkušenostmi dobře vybavených nastupujících onkologů máme dostatek. Také tímto způsobem lze postupně proniknout do vedoucích struktur ESMO.

MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.

*Onkologická a radioterapeutická klinika, FN Plzeň
e-mail: svobodat@fn.plzen*

ŠANCE PRO PACIENTY s wt RAS mCRC:

Vectibix[®] + FOLFOX nebo FOLFIRI
v 1. linii léčby¹

Vectibix[®]
panitumumab

CÍLENÁ
INDIVIDUALIZOVANÁ
LÉČBA

wt RAS – divoký typ onkogenů RAS; mCRC – metastatický kolorektální karcinom

1. Vectibix[®] Souhrn údajů o přípravku.

Zkrácené informace o přípravku Vectibix[®]

Název přípravku: Vectibix 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna injekční lahvička na jedno použití obsahuje panitumumabum 100 mg v 5 ml. **Léková forma:** Koncentrát pro infuzní roztok. **Terapeutické indikace:** Vectibix je určen k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenu RAS v první linii v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI, v druhé linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu) a jako monoterapie po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan. **Dávkování a způsob podání:** 6 mg/kg v intravenózní 60minutové infuzi, po naředění fyziologickým roztokem na koncentraci nepřesahující 10 mg/ml, jednou za 2 týdny. Jestliže je první infuze tolerována, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 až 60 minut. V případě závažných dermatologických reakcí (≥ stupeň 3) může být nezbytná úprava dávky Vectibixu (viz bod 4.4 v SPC). Před zahájením léčby Vectibixem musí být potvrzen divoký typ RAS (KRAS a NRAS). **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na jakoukoliv z pomocných látek. Pacienti s intersticiální pneumoniidou nebo plicní fibrózou. Kombinace Vectibixu s chemoterapií obsahující oxaliplatinu u pacientů s mutovaným RAS nebo u pacientů s mCRC, kde RAS status není znám. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Kožní reakce a toxicita pro měkké tkáně:** U velké části pacientů se vyskytují kožní reakce. Závažné (NCI-CTC stupeň 3) kožní reakce byly zaznamenány u 34 % a život ohrožující (stupeň 4) kožní reakce u < 1 % pacientů, kteří dostávali Vectibix v kombinaci s chemoterapií (n = 1536). U pacientů léčených Vectibixem byly pozorovány život ohrožující a fatální infekční komplikace včetně nekrotizující fasciitidy a sepse. Vzácně byly hlášeny případy Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. V případě kožní toxicity a toxicity pro měkké tkáně se závažnými nebo život ohrožujícími zánětlivými nebo infekčními komplikacemi přerušete nebo ukončete podávání Vectibixu.

Reakce spojené s infuzí: Mohou se vyskytnout závažné reakce po infuzi (horečka, třesavka, dušnost, anafylaxe, bronchospasmus, hypotenze), při výskytu závažných infuzních reakcí je třeba léčbu přípravkem Vectibix ukončit. **Poruchy elektrolytové rovnováhy:** Byla pozorována těžká hypomagnezémie, a s ní související hypokalciemie. Rovněž byla pozorována hypokalémie. Pacienty je třeba sledovat a podávat substituci. **Akutní renální selhání:** Pacienty je třeba poučit, aby při výskytu těžkého průjmu informovali lékaře. Může vést k akutnímu renálnímu selhání. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** U pacientů, kterým byl současně podáván Vectibix a kombinace IFL (fluoruracil, leukovorin, irinotekan), byl zaznamenán vyšší výskyt závažných průjmů; tato kombinace se proto nedoporučuje. Při současném podávání Vectibixu, bevacizumabu a chemoterapeutických režimů (zahrnujících podávání oxaliplatinu nebo irinotekanu) byl pozorován zvýšený počet úmrtí a zhoršení poměru riziko/benefit bez ohledu na stav genu RAS; tato kombinace se proto nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky u pacientů (n = 2588) jsou kožní reakce, které se vyskytují přibližně u 93 %. Tyto reakce jsou většinou mírného nebo středně závažného charakteru, těžkých reakcí je asi 25 % (stupeň 3 dle NCI-CTC) a život ohrožujících < 1 % (stupeň 4 NCI-CTC). Velmi často hlášenými nežádoucími účinky vyskytujícími se u ≥ 20 % pacientů byly gastrointestinální příznaky [průjem (50 %), nauzea (41 %), zvracení (27 %), zácpa (23 %) a bolest břicha (23 %)], nechutenství; celkové potíže [slabost, únava (37 %), pyrexie (20 %)]; periferní edém, poruchy metabolismu a výživy [dehydratace, anorexie (27 %)], infekce a infestace [paronychia (20 %)], poruchy kůže a podkožní tkáně [vyvrážka (45 %), akneiformní dermatitida (39 %), olupování kůže, pruritus (35 %), erytém (30 %) a suchá kůže (22 %) a alopecie]. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a alespoň po dobu 2 měsíců po podání poslední dávky užívat vhodnou antikoncepci. Ženy by neměly kojit v průběhu léčby a alespoň 2 měsíce po poslední dávce přípravku. **Zvláštní skupiny pacientů:** Bezpečnost a účinnost u pacientů s poškozením ledvin nebo jater nebyla studována. Neexistuje žádné relevantní použití u pediatrické populace. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B. V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemí. **Registrační číslo:** EU/1/07/423/001. **Datum revize textu:** listopad 2016. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

* Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku.

SC-CZ-PANITUMUMA-00001

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

AMGEN[®]

Amgen s.r.o.,
Klimentská 46, 110 02 Praha 1
tel.: +420 221 773 500
www.amgen.cz

CZ-P-954-0716-034367

Léčba předléčených pacientů s mCRC

Více času na zážitky

Lonsurf[®]
trifluridin/tipiracil

Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

LONSURF[®] (trifluridin/tipiracil) je indikován pro léčbu dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC), kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro terapii zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek.

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf[®]: Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. **SLOŽENÍ*:** Lonsurf 15 mg/6,14 mg; jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum), Lonsurf 20 mg/8,19 mg; jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE*:** Léčba dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** *Dávkování:* Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávkování přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávkování jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti; jsou povoleny 3 snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** Útlum kostní dřeně. Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou hematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. *Gastrointestinální toxicita:* antiemetika. Léky proti průjmu a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. *Porucha funkce ledvin:* přípravek Lonsurf se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem onemocnění ledvin. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin by měli být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. *Porucha funkce jater:* přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. *Proteinurie:* doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. *Intolerance laktosy:* Přípravek Lonsurf obsahuje laktosu. **INTERAKCE*:** Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE 1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA*:** **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ*:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE*:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** Během léčby může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** *Velmi časté:* Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, infekce horních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, monocytóza, hypalbuminémie, insomnie, dysgeuzie, periferní neuropatie, závrať, bolest hlavy, zčervenání, dušnost, kašel, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinémie, syndrom palmoplantární erytrodysestézie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté:* Septický šok, střevní infekce, plicní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, infekce dásní, herpes zoster, tinea pedis, kandidóza, bakteriální infekce, infekce, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, dehydratace, hyperglykémie, hyperkalémie, hypokalémie, hypofosfatémie, hypernatrémie, hyponatrémie, hypokalémie, dna, úzkost, neurotoxicita, dysestézie, hyperestézie, hypestézie, synkopa, parestézie, pocit pálení, letargie, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, konjunktivitida, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, plicní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, buklální polyp, krvácení dásní, glositida, periodontální nemoc, onemocnění zubů, říhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, biliární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, pocit tíže, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změně tělesné teploty, xeróza, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina ury v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. *Post-marketingové zkušenosti:* hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění u pacientů v Japonsku. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ*:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ*:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. **Datum poslední revize textu:** 04/2016. **Registrační číslo:** EU/1/16/1096/001-006. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není k dispozici v lékárnách. Přípravek není brazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-brazenych-ze-zdrav-pojisteni>. **Další informace** lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

LONSURF[®] je vyvíjen společností Servier a Taiho, a na základě licence obchodován v příslušných teritoriích.



TAIHO TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



▼ J. Šedo

Mladí onkologové signalizují: předatestační příprava si zaslouží reformu

Souhrn

Mladí onkologové hodnotili v rámci elektronického dotazníku kvalitu předatestační přípravy v klinické a radiační onkologii. Šetření proběhlo v březnu 2016 formou anonymního elektronického dotazníku mezi klinickými i radiačními onkology, kteří složili nebo plánovali atestační v letech 2009–2016.

Z výsledků dotazníku lze usuzovat na to, že předatestační příprava není zdaleka komplexní a lékařům v době složení atestační zkoušky chybějí zcela základní praktické zkušenosti s léčbou řady diagnóz. Absolventi nemají často zkušenosti s urologickou onkologií, gynekoonkologií, pneumoonkologií a dokonce také ani s velmi častými nádory prsu.

Ze slovních hodnocení je zřejmé, že příprava se řídí spíše požadavky na zajištění klinického provozu, aniž by byla prioritou právě zmiňovaná komplexnost praktického tréninku. To se zřejmě odráží i v tom, že lékaři mají v době složení atestační zkoušky zkušenost pouze z lůžkových oddělení, přitom po jejím složení je čeká přesun do ambulantního provozu, se kterým mají pouze minimální zkušenosti.

Institut školitele lze hodnotit na základě dotazníku jako zcela nefunkční. Pouze 5 ze 43 školitelů dle respondentů naplnilo očekávání spojené s touto úlohou.

Ačkoliv se respondenti shodují, že vzdělávací program pro klinickou onkologii neobsahuje nadbytečné povinné výkony a povinné stáže byly zvoleny vhodně, požadovaná délka stáží je problémem. Výsledky dotazníku potvrzují praxi v českém vzdělávacím systému zcela běžnou, kdy jsou povinné stáže výrazně zkracovány i na zlomek požadované délky a jejich kvalita je mnohdy nedostačující.

Výsledky dotazníku tak vedou k zamyšlení, jak lze zlepšit vzdělávání nové generace mladých onkologů a zda mají karty v rukou sami onkologové, nebo zda jsou zcela bezmocní v prostředí systémově nefungujícího praktického tréninku mladých lékařů v ČR – jedné z vážných chronických nemocí českého zdravotnictví.

Úvod

Předatestační příprava lékařů nebývá častým tématem diskuzí na onkologických sympoziích. Níže prezentované výsledky dotazníkového šetření mezi mladými českými onkology však ukazují, že by si možná zasloužilo více pozornosti a že kvalita praktické přípravy českých onkologů ve srovnání s rostoucími možnostmi léčby neudělala takový pokrok, jaký bychom si všichni přáli. V roce 2016 se toto téma dostalo do popředí v souvislosti s přípravou novely zákona o vzdělávání lékařů, na kterou by mohla navázat v roce 2017 reforma klíčových vzdělávacích programů.

Ve vyspělých evropských zemích a v USA se pro uvedeno problematiku obecně vžil termín „postgraduální trénink“, který implikuje důraz na praktickou přípravu lékařů v době, kdy po absolutoriu magisterského studia nastupují do zdravotnického zařízení, aby získali základní penzum praktických dovedností a zkušeností. Záměrem je, aby byli po získání specializace připraveni zvládat všechny standardní klinické situace, kterým mohou být v rozsahu svého oboru běžně exponováni. Lékaři by tedy měli získat základní přehled ve všech podoborech základního oboru, aniž by se od nich na druhou stranu očekávalo, že budou experti na léčbu každého jednotlivého onemocnění.

Jednou ze součástí přípravy je také samozřejmě teoretické vzdělávání a ověření znalostí buď pomocí testů, či ústních zkoušek.



Za kvalitní lze však systém označit pouze v případě, že standardně produkuje lékaře schopné po atestaci samostatně pracovat a obstát v různých klinických situacích a tito lékaři jsou schopni i bez přímého vedení pouze s pomocí konzultací od zkušenějších kolegů vybrat a realizovat optimální léčebné postupy pro konkrétního pacienta.

Na rozdíl od uvedených zemí se v ČR užívá termín „specializační vzdělávání“, který je ukotven nejen v zákonech, ale i institucionálně (např. Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví). To možná dobře vystihuje podstatu českého pojetí předatestační přípravy s důrazem na teoretickou přípravu – vzdělávání lékařů pomocí povinných seminářů a konferencí pro lékaře, kteří se tradičně sjíždí z různých koutů republiky, aby pasivně poslouchali přednášky akademiků a potom byli následně z těchto znalostí přezkoušeni. Přitom se dostává do pozadí právě praktický trénink, který zpravidla není pojímán systematicky.

Takto byla formulována jedna z hlavních hypotéz, stojících za aktivitou mladých onkologů z několika pracovišť, kteří se pod záštitou spolku Mladí lékaři rozhodli sestavit dotazník s cílem zmapovat kvalitu předatestační přípravy v oborech Radiační onkologie a Klinická onkologie. Výsledky byly prezentovány poprvé formou orální prezentace v dubnu 2016 a níže jsou vybrány a komentovány ty výsledky, které vedou k největšímu zamyšlení.

Metody hodnocení

Hodnocení probíhalo v průběhu měsíce března 2016 formou anonymního elektronického dotazníku, který musel být s ohledem na malou četnost absolventů anonymizován i z hlediska pracoviště a místa výkonu praxe.

Respondenty byli kliničtí i radiační onkologové, kteří složili atestaci alespoň v jednom ze dvou oborů v letech 2009–2015, nebo se připravovali k završení atestační přípravy v roce 2016.

Dotazník byl rozeslán elektronickou poštou a identita respondentů byla částečně ověřena vybraným hodnotitelem pomocí kontaktu, který nakonec větší část respondentů uvedla dobrovolně do dotazníku.

Shrnutí výsledků s komentářem

Dotazník vyplnilo celkem 43 respondentů (27 v oboru klinická onkologie, 16 v oboru radiační onkologie). Ná-

vratnost dotazníků s ohledem na odhadovaný počet relevantních absolventů oboru v uvedeném období se tedy blížila 40%. S výjimkou 7 respondentů šlo o pracovníky z velkých akademických pracovišť.

Zkušenost lékařů s ambulantním a lůžkovým provozem

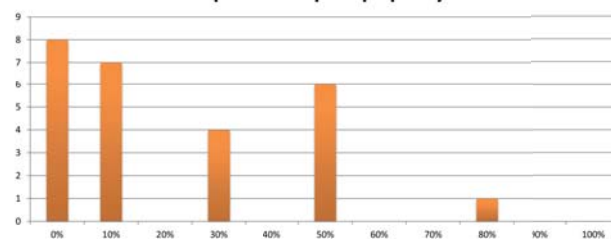
Respondentů v oboru klinická onkologie jsme se ptali, zda jejich příprava probíhala v ambulantním, či lůžkovém provozu a v jakém poměru. Optimální poměr byl předpokládán kolem 50%, kdy zkušenost z obou typů provozů by měla být základním předpokladem pro komplexnost předatestační přípravy.

Z tohoto pohledu bylo velmi alarmujícím zjištěním, že u velkého počtu respondentů (celkem 15 z 27, tedy 55%) probíhala příprava z 90% v lůžkovém provozu a jejich zkušenost s ambulantním provozem tak byla zcela minimální. Pouze 6 respondentů (22%) uvedlo, že má relevantní zkušenost z obou provozů v poměru 50 : 50, 4 respondenti (14%) pak v poměru 30 : 70, což se jeví jako poměr v zásadě akceptovatelný.

Fakt, že více než polovina respondentů (viz graf č. 1) neměla žádnou relevantní zkušenost s ambulantním provozem je záležející zvláště s ohledem na celosvětové trendy, které zcela jednoznačně směřují k redukci lůžkové péče v onkologii.

Graf č. 1:

Zhodnoťte podíl času stráveného na ambulanci / lůžkovém oddělení v průběhu spec. přípravy



Vysvětlivky:

- 0% znamená: veškerý čas jsem strávil pouze na lůžkovém odd.
- 100% znamená: veškerý čas jsem strávil na ambulanci
- Za optimální lze považovat hodnoty kolem 50%

Komentář:

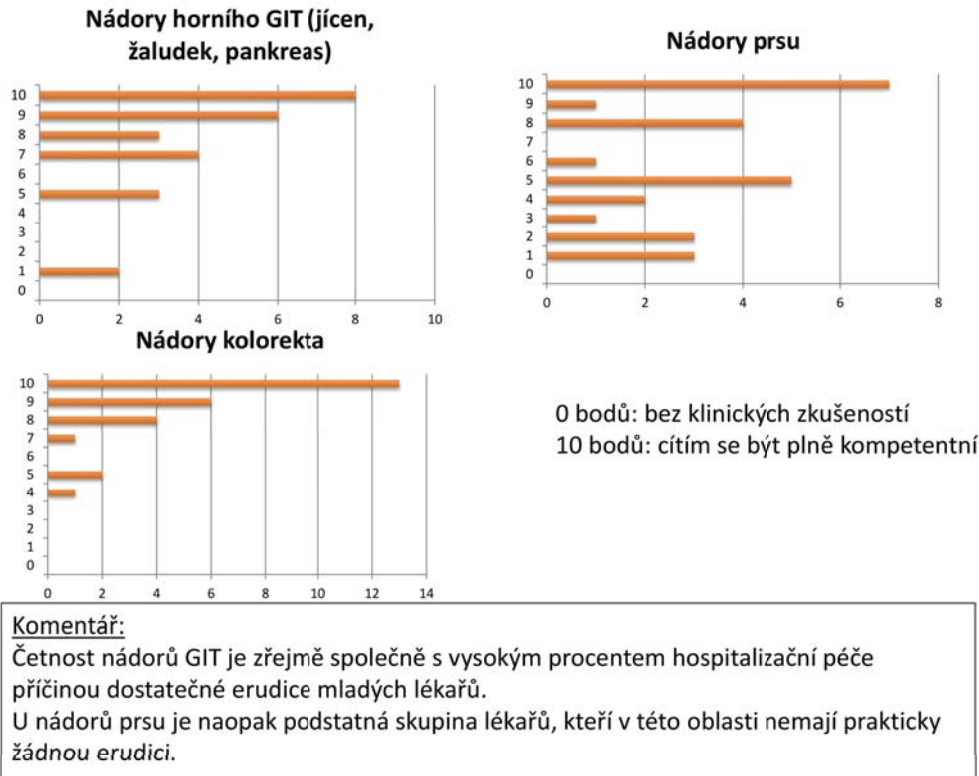
Většina absolventů během atestační přípravy nemá prakticky žádnou zkušenost s ambulantním provozem!!!

Komplexnost předatestační přípravy

Abychom zhodnotili, zda měli lékaři v době atestace zku-



Graf č. 2:



šenosti z jednotlivých podoborů onkologie, položili jsme jim následující otázku: „Zhodnoťte Vaši situaci v době složení atestační zkoušky. Pokud jste v daném podoboru onkologie léčili velký počet pacientů v různých stádiích, ohodnoťte se 10 body. Pokud jste se s pacienty s touto diagnózou setkávali pouze velmi zřídka, ohodnoťte svoji kompetenci jedním bodem. Lékař s 10 body je zpravidla samostatně schopný zvládnout základní management léčby pacienta v jakémkoliv stadiu onemocnění v rozsahu oboru klinická onkologie.“

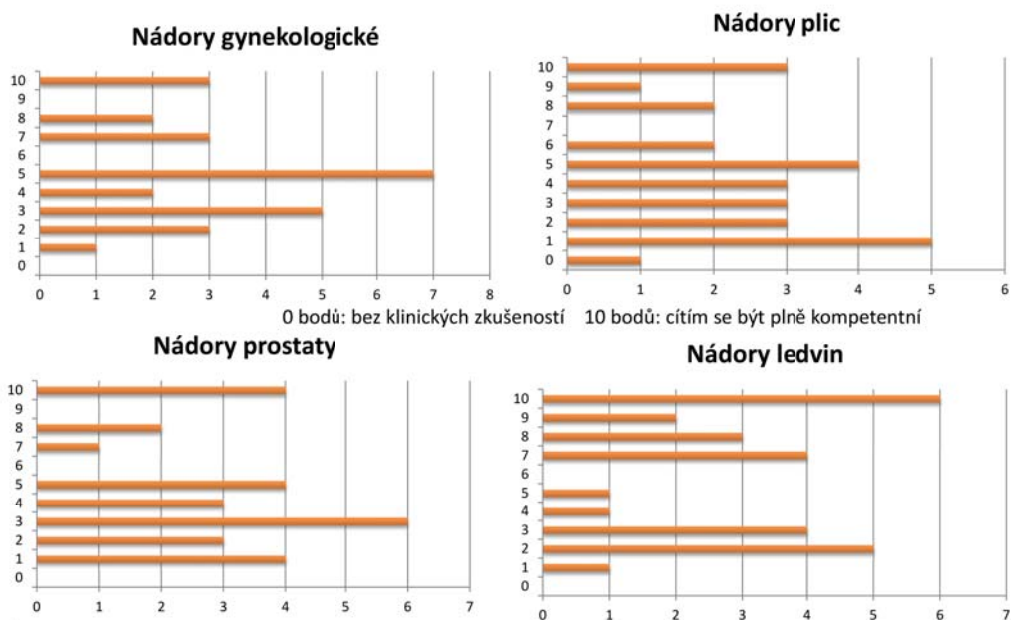
Z grafů je zřejmé, že v oblasti nádorů GIT absolventi hodnotili svoje zkušenosti velmi dobře, většina respondentů hodnotila svoji zkušenost buď 9, nebo 10 body, což je velmi pozitivní výsledek (viz graf č. 2), nicméně tato zkušenost byla získána zřejmě na úkor ostatních podoborů, které spadají dominantně do ambulantních provozů. Jedná o problematiku nádorů prsu, kde sice část respondentů hodnotí svoje kompetence velmi vysoko (8–10 bodů u 12 respondentů), ale je zde podstatná

skupina lékařů, hodnotících svoji zkušenosti jako nedostatečnou (1–4 body u 9 respondentů), ačkoliv nádory prsu jsou jednou z nejčastějších malignit a nelze zpochybnit pravidlo, že každý onkolog by s léčbou této diagnózy měl mít základní zkušenosti.

Pokud se týče gyneko-onkologie a urologické onkologie, zde jsou výsledky možná ještě méně uspokojivé než u předchozí diagnózy (viz graf č. 3). V oblasti gynekologie svoje zkušenosti hodnotí vysoko pouze velmi malá skupinka respondentů (7–10 bodů u 8 respondentů), přitom 11 respondentů se hodnotilo na úrovni 1–4 bodů. V případě plicních nádorů je situace obdobná. V oblasti urologických malignit byly výsledky mírně pozitivnější u nádorů ledviny než u nádorů prostaty, nicméně u obou diagnóz je podstatná skupina lékařů, kteří mají s jejich léčbou minimální zkušenost. To může být dáno tím, že v některých zařízeních léčba diseminovaných nádorů neprobíhá na odděleních klinické onkologie, ale je v rukou specialistů.



Graf č. 3:

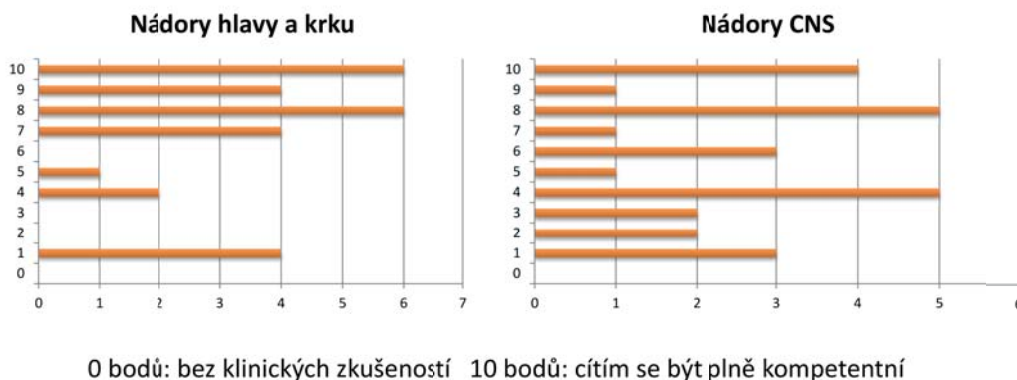


72

Komentář:

Erudice lékařů v těchto podoborech je insuficientní.
 U plicních nádorů a gynekologických může souviset s podáváním chemoterapie gynekology a pneumology.
 U nádorů prostaty zřejmě vysoké procento ambulantních CHT režimů.

Graf č. 4:

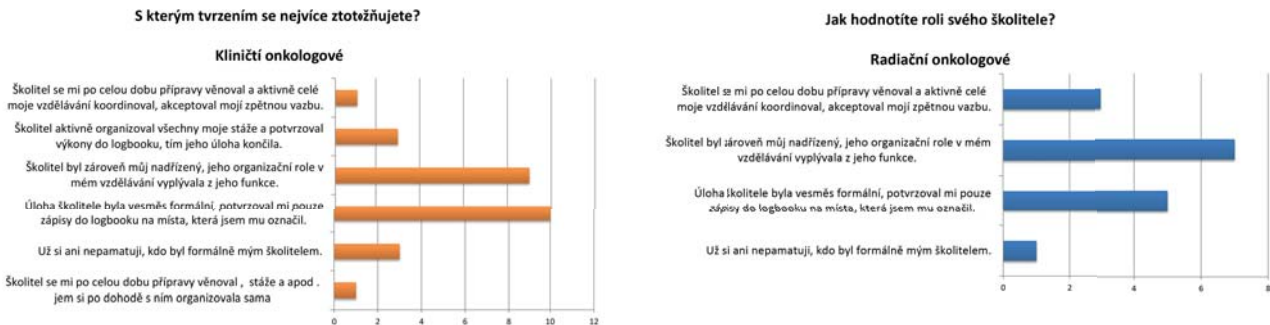


Komentář:

V oblasti nádorů CNS není nekompetentnost lékařů větším problémem.



Graf č. 5:



V oblasti léčby nádorů hlavy a krku (viz graf č. 4) jsou zkušenosti již plně uspokojivé, což navádí k hypotéze, že většina pacientů alespoň část své léčby absolvuje za hospitalizace. Oblast nádorů CNS již nemá klasickou bimodální distribuci, zde však lze akceptovat nižší zkušenost lékařů s ohledem na to, že se jedná už o problematiku určité superspecializace, která není nutnou součástí běžného komplexního onkologického centra.

Úloha školitele

Jeden z dotazů také hodnotil roli školitele v průběhu přípravy. Podle zákona je každé akreditované pracoviště povinné přidělit každému účastníku vzdělávání školitele, který dohlíží na jeho přípravu v průběhu celé přípravy. Školitel by měl zaručit správnou koordinaci plnění předepsaných povinností a dohlížet na kvalitu přípravy jako celku. Jeho role může být například důležitá v situaci, kdy jeho svěřenec absolvoval povinnou stáž a má být hodnocen její přínos.

Bohužel ani v tomto bodě nepřinesl průzkum pozitivní výsledky. U klinických onkologů takto definovanou roli splnili pouze 2 z 27 školitelů, u radiačních onkologů pak pouze u 3 z 16 školitelů (viz graf č. 5). Přitom 4 respondenti dokonce ani neví, kdo byl jejich školitelem, 8 dalších respondentů uvedlo, že role školitele byla pouze formální a spočívala pouze ve vydávání potvrzení potřebných k přistoupení k atestaci.

Odpovědi 16 respondentů potvrdily častou praxi v ČR spočívající v tom, že školitelem je jmenován zpravidla primář oddělení, který na základě své exekutivní pravomoci umísťuje lékaře na konkrétní pracoviště a popřípadě jej vysílá na jednotlivé stáže. Z dotazníku však

vyplývá, že naplnit roli školitele v dalších nastíněných rovinách je v tomto kontextu nesmírně těžkým úkolem, který se primářům nedaří naplnit zvláště zřetelně s ohledem na časovou vytíženost.

Hodnocení stáží a požadovaných výkonů

Pokud měli respondenti hodnotit potřebnost či smyslnost povinných stáží, bylo hodnocení pozitivní v tom smyslu, že žádná z povinných stáží nebyla hodnocena za nadbytečnou. Každá z povinných stáží byla vždy hodnocena jako přínosná vždy více lékaři.

Proto je možné konstatovat, že spektrum povinných stáží je v klinické onkologii zvoleno vhodně, všechny jsou dle respondentů vítané.

V další otázce měli lékaři hodnotit spektrum požadovaných výkonů a vyjmenovat ty, které považují za nadbytečné a pro praxi neupotřebitelné, nebo obtížně realizovatelné. Zde byly uvedeny prakticky pouze výkony požadované v rámci interního kmene, jako je výplach žaludku, zavedení Sengstakenovy sondy, nebo sternální punkce, což spíše může vést k zamyšlení nad náplní interního kmene, ale pro oblast vlastního specializačního výcviku to znamená, že spektrum výkonů bylo zřejmě zvoleno velmi realisticky.

Slovní hodnocení

Slovních hodnocení bylo velké množství, proto jsou vybrána ta, která doplňují výše uvedené výsledky a která se vyskytla v dotaznících opakovaně.

Šestkrát bylo zmíněno hodnocení komplexnosti přípravy (citace z dotazníku označeny kurzivou):



Byl jsem spíše využíván jako pracovní síla, kde bylo potřeba. Vážně přenos zkušeností od starších kolegů – pouze jsem za ně zastupoval v ambulanci při jejich absenci, neviděl jsem je při práci s pacientem. Většinu jsem se musel naučit sám ... V některých vyšších pracovištích je odliv pacientů do pneumoonkologických, onkogynekologických a uroonkologických center – mnohdy tedy ani tam není zajištěna příprava v celém rozsahu ...

Osmkrát byl zmíněn problém v oblasti povinných stáží: Z provozních důvodů nelze splnit reálnou délku všech stáží. Stáže jsou zkracované na zlomek původní délky. Vedení mě neuvolňovalo na stáži. Stážisté na interně nejsou „školeni“, spíše tam jednoduše intenzivně pracují.

Kratší stáže jsou spíše formální záležitostí, sedíte a díváte se.

Čtyřikrát byl zmíněn nedostatek času k samostudiu a problém, že při pracovním vyčerpání není čas na sebevzdělávání.

Třikrát bylo zmíněno:

Je nejvyšší čas upravit znění atestačních otázek, které jsou zastaralé.

Jedenkrát byl zmíněn problém chybějícího praktického výcviku v komunikaci s pacientem.

Souhrnné hodnocení slovních komentářů charakterizoval výstižně jeden respondent:

Formálně vypadá předatestační vzdělávání pěkně, nicméně realita je opačná: zkrácené nebo vůbec neabsolvované stáže. Spoustu onkologických problémů a postupů jsem neviděl, neslyšel, neprováděl.

Je zázrak, že tento vzdělávací systém je schopný vyprodukovat i šikovné lékaře.

Diskuze nad výsledky a návrhy opatření

Komplexnost předatestační přípravy

Nekomplexnost předatestační přípravy rozhodně není problémem pouze v klinické onkologii, ale je spíše velmi neblahým důsledkem toho, že vzdělávání lékařů rozhodně není ve zdravotnických zařízeních prioritou – je podřízeno požadavkům na tzv. zajištění provozu. Dodejme, že v podmínkách českého zdravotnictví jde o úkol nesmírně náročný a má široké souvislosti.

Lékaři jsou jednoduše vysíláni na ta pracoviště, kde je nejakutnější potřeba dodání pracovní síly a požadavky

na jeho rotaci po jednotlivých pracovištích pak ustupují do pozadí. Je až příliš častou praxí, že se mladý lékař příliš brzy po absolutoriu zaučí na jednom pracovišti, tím může být třeba specializovaná ambulance, nebo spíše vyprofilované lůžkové oddělení. Zde se osvědčí, získá zkušenosti, a potom už nemá motivaci on sám ani jeho nadřízený, aby pracoviště změnil a získal formou rotací přehled i o ostatních provozech. Z hlediska provozu se mohou zdát rotace mladých lékařů po pracovištích samozřejmě neefektivní, ale komplexní přehled, který se od atestovaných specialistů očekává, bez nich získat nejde a kvalitní vzdělávací programy ve vyspělých zemích jsou postavené na automatických rotacích.

Zkušenost lékařů v ambulantním a lůžkovém provozu

Postavit neatestované lékaře do ambulantního provozu se může zdát z pohledu primářů jako právně rizikové jednání, nicméně to neodpovídá skutečnosti, že ve vyspělých zemích je toto zcela běžnou a bezpečnou praxí.

V ČR je běžně mladý lékař postaven do plného ambulantního provozu, nemá nad sebou jednoznačně definovaný dohled ze strany zkušeného lékaře a je tak odkázán na konzultace těch nejtěžších případů, aniž by někdo důsledně ověřoval jeho schopnosti. Takovýto model je skutečně nebezpečný nejen pro lékaře samotného a jeho nadřízené, ale především pro pacienty. Je také zcela rutinní praxí, kdy za zkušeného specialistu tzv. „zaskočí“ ze dne na den mladý lékař, který se má tzv. „zeptat, kdyby nevěděl ...“.

Jak ukazují zkušenosti ze zahraničí, předpokladem pro bezpečné zapojení mladých lékařů do ambulantní sféry je především funkční model dohledu nad neatestovanými lékaři, který je postaven na správném nastavení kompetencí v ambulantním týmu a jejich postupném předávání adekvátně k narůstajícím zkušenostem. Mladý lékař tedy zpočátku musí prezentovat lékaři vykonávajícímu dohled každého vyšetřeného pacienta, stejně tak si zkušenější lékař každého pacienta sám vyšetří a zkontroluje léčebný postup navržený mladším lékařem. Postupně s přibývajícím zkušenostmi mladý lékař dostává na základě individuálního posouzení více volnosti a více zodpovědnosti až do momentu, kdy povinně konzultuje případy pouze v určitém tzv. „check-pointu“, tedy při zahájení onkologické léčby, při její změně, nebo ukončení, když se stav pacienta zhorší, eventuálně nastanou komplikace. Mladý lékař je pak po složení atestační zkoušky připraven v základním ambulantním pro-



vozu bezpečně obstát a teprve se začíná jednoznačně profilovat v některém z podoborů.

Úloha školitele

Důvodů, proč je institut školitele v ČR čistě formální záležitostí, bude zřejmě více. Z dotazníku lze usuzovat, že praxe, kdy je školitelem automaticky jmenován primář oddělení či přednosta kliniky, může být jednou z příčin, aniž by to samozřejmě souviselo s jejich lidskými kvalitami. Vedoucí pracovníci jsou nicméně často zcela vytížení celou řadou jiných agend a sledovat přípravu svých svěřenců nemusí být vždy prioritní v konkurenci s neustálým bojem o vyrovnané hospodaření a starostmi o personální zajištění pracovišť. Delegování institutu školitele na jiné podřízené atestované lékaře by v tomto kontextu mohlo věci prospět.

Školitel by měl mít zájem sledovat odborný postup svého svěřence na vlastním pracovišti, ale nezastupitelná je i jeho úloha při vysílání lékařů na externí stáže. Zde musí školitel správně vyhodnotit, zda stáž byla pro konkrétního lékaře přínosná, či nikoliv a podle toho zjednat nápravu. Ta může spočívat i v tom, že lékaře příště odešle na stáž do jiného zařízení, kde se mu dostane kvalitnějšího tréninku. Nefungující systém školitelů se tak zřejmě podílí na tom, proč je řada stáží na externích pracovištích ze strany mladých lékařů hodnocena jako promarněný čas, strávený postáváním na chodbách apod.

Obsah vzdělávacích programů

Z dotazníků je zřejmá velká propast mezi tím, jaké jsou formálně požadované délky stáží a mezi skutečností. Opět se jedná o problém, který není specifický pouze

pro klinickou onkologii. Při tvorbě nových vzdělávacích programů tedy bude nutné zvážit, zda se vydat cestou plošného zkrácení délky stáží, aby odpovídaly aktuálním možnostem pracovišť, či zda trvat na současných požadavcích, které však budou vyžadovat zásadní organizační změny, pokud se nespokojíme se současným stavem postaveným na nepravdivých údajích.

Ze slovních hodnocení nelze pominout apel na to, aby byly aktualizovány atestační otázky, které jsou dle respondentů značně zastaralé.

Závěr

Výsledky dotazníku jsou pro odbornou veřejnost velkou výzvou. Měly by se stát podnětem k zamýšlení nad tím, co můžeme jako onkologové změnit sami na svých pracovištích a podnětů je hned několik. Onkologická společnost by se také neměla vyhnout odpovědnosti a přispět svým dílem ke kultivaci celého českého vzdělávacího systému, který se již řadu let zmítá ve velmi komplexní krizi a nemělo by se na něj zapomínat v konkurenci řady jiných chronických onemocnění českého zdravotnictví.

MUDr. Jiří Šedo, Ph.D.

*Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno
e-mail: jiri.sedo@mou.cz*

Avastin prodlužuje přežití v 1. linii metastatického karcinomu prsu v reálné klinické praxi¹



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



Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/04/300/001-002. **Indikace:** Bevacizumab je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rektu v kombinaci chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu. Bevacizumab v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Pacienti, kteří byli v posledních 12 měsících léčeni režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání nemají být léčeni kombinací Avastin + kapecitabin. Bevacizumab přidávaný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekabilním pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk. Bevacizumab v kombinaci s erlotinibem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem s aktivující mutací receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě dospělých pacientů s pokročilým (stádia III B, III C a IV dle klasifikace FIGO) epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě dospělých pacientů s pokročilým (stádia III B, III C a IV dle klasifikace FIGO) epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice citlivého na platinu, kteří nebyli dosud léčeni bevacizumabem nebo jiným inhibítorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem, topotekánem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem je indikován k léčbě dospělých pacientů s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině, kteří nebyli léčeni více než dvěma předchozími režimy chemoterapie a kteří nebyli dosud léčeni bevacizumabem nebo jiným inhibítorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou nebo alternativně, u pacientek, kterým nemůže být podána léčba platinou, s paklitaxelem a topotekánem, je indikován k léčbě dospělých pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. Těhotenství. **Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zánětlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (byly hlášeny případy závažných komplikací při hojení ran, včetně anastomotických komplikací, končící úmrtím), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulancií k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. V ojedinělých případech riziko vzniku reakce na infuzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí účinky (některé z nich se jeví jako závažné) byly hlášeny při užití v neregistrovaném nitroočním podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje u klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, irinotekanu, kapecitabinu, oxaliplatinu, cisplatinu, paklitaxelu, doxorubicinu, interferonu alfa-2a a erlotinibu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinibu malá byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anemie (MAHA). Monoklonální protilátky proti EGFR nemají být podávány k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu v kombinaci s režimem chemoterapie zahrnujícím bevacizumab. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky – gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie, osteonekróza čelistí. Nejčastější nežádoucí účinky – astenie, průjem, dysfonie, nevolnost a jinak nespecifikované bolesti, selhání vaječníků, ve většině případů reversibilní, paronychie při léčbě s erlotinibem. **Dávkování a způsob podání** – obecná doporučení: První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekcí. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snižování dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočasně pozastavena. **Doporučené dávkování** pro jednotlivé diagnózy: viz platný Souhrn údajů o přípravku. Dostupná balení přípravku: 1× 100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1× 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). Chráňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 15. 9. 2016. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz www.SUKL.cz. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Avastin nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Kontakt pro hlášení nežádoucích účinků: czech_republic.pa_susa@roche.com. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.ema.europa.eu.

▼ I. Kolářová, J. Vaňásek

Je model onkologické péče v Pardubickém kraji ideální?

Úvod

Onkologická péče v Pardubickém kraji je založena na kooperaci řady poskytovatelů zdravotnických služeb v regionu, na níž se podílejí jak státní, tak i nestátní zdravotnická zařízení. Dosavadní vývoj zdravotnictví v kraji v různých obdobích akcentoval buď decentralizaci péče, nebo naopak její centralizaci. V minulosti převažovala snaha po samostatnosti bývalých okresních nemocnic. V současné době však došlo naopak k centralizaci značné části zdravotnických zařízení ve veřejném vlastnictví do jednoho celku. Omezený přístup k finančním zdrojům ze státního rozpočtu vedl ke vstupu privátního kapitálu do sféry ambulantní péče jak v oblasti diagnostiky, tak i terapie nemocných s nádorovými chorobami. V těchto podmínkách jsme se trvale snažili kultivovat systém onkologické péče šitý na míru potřebám našeho regionu. Naši snahou bylo vytvořit systém založený na kolegiální týmové spolupráci lékařů, zaměřený na omezení bariér komplikujících diagnostiku a terapii našich nemocných.

Týmová práce je dnes považována za jeden z pilířů onkologické péče. Organizace multidisciplinárních týmů je však komplikovaná z hlediska subjektivních i objektivních faktorů, jako je ochota nebo neochota účastníků kooperovat, či úroveň personálního a technického zabezpečení. Problémy s koordinací diagnostického a léčebného postupu se stále prohlubují v důsledku rychle se rozšiřujících možností léčby a konkurenčních vztahů mezi řadou poskytovatelů (příkladem je situace po vzniku Protonového centra).

Efektivita týmové práce závisí na tom, zda poskytovatelé sdílejí společnou vizi co nejlepšího výsledku léčby, tedy snaha o dosažení co nejdélejšího přežití, ale zároveň i zajištění psychické pohody a spokojenosti pacientů i jejich blízkých s lékařskou péčí. Pokud převáží konfliktní požadavky, jako jsou například finanční, technické, nebo personální limity pracovišť, popřípadě neprobíhá adekvátní komunikace mezi zdravotníky navzájem nebo mezi zdravotníky a pacientem, může snadno dojít

ke zhoršení zdravotního stavu pacienta. Tyto otázky se řeší nejenom v našich podmínkách, ale představují celosvětový problém.

Institut of medicine (1) konstatoval, že systém péče o nemocné s nádory ve Spojených státech je v krizi v důsledku zvyšování počtu nádorových onemocnění, rozšiřující se komplexnosti léčby, chybějícího kvalifikovaného personálu a zvyšujících se nákladů.

Jednou z cest, jak se s těmito problémy snaží zdravotnické systémy vyrovnat, je soustředění péče do velkých center. Skutečnost, že tato centra mohou poskytovat léčbu ve vysoké kvalitě, je bráno jako nezpochybnitelný fakt. Paradoxně vytvoření vysoce kvalitních velkých center vytváří kromě výhod také významné problémy pro efektivní práci v onkologii (2). Jedním z negativních faktorů je zhoršení dostupnosti pro nemocné bydlící ve větší vzdálenosti. Přehled literatury publikovaný v roce 2015 ukázal, že velké požadavky na dopravu jsou významně spojeny s vyšší pokročilostí onemocnění v době diagnózy, nesprávnou léčbou, horší prognózou a horší kvalitou života (3). Některé práce ukazují, že větší vzdálenost bydliště pacienta od nejbližšího radioterapeutického pracoviště vede k vyššímu počtu mastektomií oproti prs zachovávajícím výkonům (4, 5), nebo zhoršení přežití u nemocných s karcinomem rekta (6).

Kvalitu života i toleranci léčby jistě ovlivní fakt, že při ozařovací sérii při konvenční aplikaci dávky 70 Gy v 35 frakcích pacient bydlící 100 km od radioterapeutického pracoviště musí absolvovat více než 7000 km v průběhu sedmi týdnů, což je pro vážně nemocného člověka zatěžující a vyčerpávající. Další stovky kilometrů podstupují nemocní cestami na vyšetření specialistou, chemoterapii a diagnostické výkony.

Proto řada vyspělých států zachovává zčásti decentralizovaný model, jehož příkladem je Švýcarsko (7). Infrastruktura radiační onkologie v tomto státě s 8 230 000



obyvateli zahrnuje 26 pracovišť se 78 přístroji pro teleterapii a 23 jednotkami brachyterapie. Je zajímavé, že i v tomto státě v současné době chybí 36 radiačních onkologů a do roku 2020 se předpokládá potřeba získat dalších 66 lékařů pro radiační onkologii. Pro velké aglomerace je evidentní, že jsou vhodná velká centra, avšak malá detašovaná pracoviště v odlehlých lokalitách mohou také poskytovat kvalitní péči ve vybraných indikacích. Tuto skutečnost zvyrazňuje možnost provádění řady výkonů pomocí elektronického propojení těchto zařízení (8).

Situace v Pardubickém kraji

Jedním z úkolů komplexního onkologického centra je koordinace péče v regionu s ohledem na prospěch nemocného jak z hlediska léčebných výsledků, tak jeho psychické pohody, která má nezanedbatelný vliv na kvalitu života a jak se v současnosti ukazuje, i na terapeutické výsledky (9).

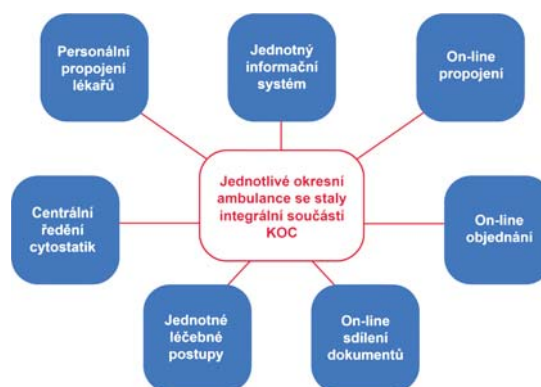
Při snaze zajistit co nejlepší podmínky pro naše nemocné jsme řešili dva základní problémy – zajistit vysokou kvalitu a současně dobrou dostupnost péče. Byli jsme si vědomi toho, že kvalitu zajistí co nejvyšší centralizace nákladného vybavení. Vybavení centrálního pracoviště v Pardubicích vyřešil vstup zahraničního kapitálu, což zajistilo vybavení diagnostickými a radioterapeutickými přístroji. Vybavování radioterapie probíhalo postupně a zajistilo tak kontinuální dostupnost nejmodernějšího vybavení. Při rozvoji pracoviště byla pro nás novou zkušeností snaha vedení společnosti Multiscan poskytovat léčebnou péči na špičkové úrovni. S tím souvisela i ochota respektovat význam zdravotníků nejen verbálně, ale i poskytnutím značné autonomie při rozhodování.

Dostupnost péče v našem regionu je limitována řadou faktorů. Za nejvýznamnější považujeme problémy s dopravou. Stav komunikací, úroveň veřejné dopravy na venkově a finanční možnosti části naší populace, spolu s omezováním přepravy sanitami, je pro řadu našich nemocných neřešitelný problém. Dospěli jsme k závěru, že nejefektivnější cestou je přiblížit naše lékaře k nemocným, což znamená odesílat lékaře z centra do periferních onkologických ambulancí.

Ne zcela optimální vztah s periferními onkologickými pracovišti v kraji byl vyřešen jejich převzetím společností Multiscan, což vytvořilo optimální podmínky pro vzájemnou kooperaci. Onkologové v regionu vytvořili jeden tým,

čímž se odstranila vzájemná rivalita. Za optimální považujeme možnost kombinovat práci lékaře jak v centrálním pracovišti (KOC), tak i na detašovaných pracovištích. Získané zkušenosti v KOC pak lékaři uplatní při volbě léčebných postupů v lokálních onkologických týmech. Další možností pro lékaře pracujícího na detašovaném onkologickém oddělení je nabídka klinického dne s možností léčit či konzultovat své pacienty v KOC. Všechny ambulance v centru i mimo jsou propojeny jednotným informačním systémem s možností on-line objednávání, vzájemného sdílení dokumentů, což při využívání jednotných léčebných postupů umožňuje zajištění ekvity péče v celém spádovém území (obrázek č. 1).

Obr. č. 1: Propojení Komplexního onkologického centra Pardubice se svými detašovanými pracovišti v Pardubickém kraji



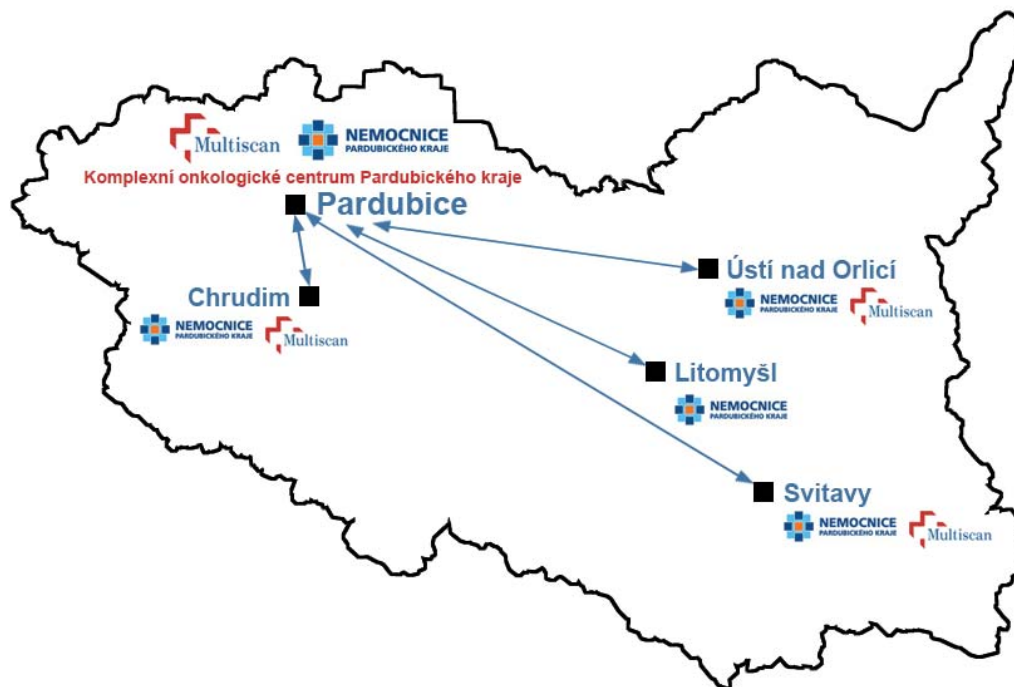
Zdroj: archiv autorky

V praxi snaha přiblížit lékaře nemocným naráží na technické a finanční požadavky. Provoz detašovaných pracovišť je v našich úhradových podmínkách ekonomicky ztrátový. Majiteli takového zařízení může přinést určitou finanční kompenzaci pouze provoz centrálního pracoviště, v podstatě však jde o charitativní činnost.

V současnosti došlo k propojení nemocnic ve vlastnictví Pardubického kraje do jednoho celku, takže vznikla Nemocnice Pardubického kraje, a.s. Tato organizační změna vytváří potenciál pro další zlepšení koordinace péče (obrázek č. 2).

Závěrem lze shrnout, že organizace onkologické péče v regionu vznikla postupně, v průběhu řady let, jako reakce na problémy, se kterými jsme se setkávali. Podpo-

Obr. č. 2: Struktura onkologických pracovišť v Pardubickém kraji



79

Zdroj: archiv autorky

rou vedení společnosti Multiscan se vytvořila struktura, která přináší řadu nesporných výhod.

Příkladem organizační náročnosti komplexního pojetí týmové práce je příklad nemocné s karcinomem prsu, diagnostikované a léčené v rámci našeho komplexního onkologického centra. Pacientka v rámci primární diagnostiky a léčby navštíví následující lokality a zdravotnická zařízení:

- Ústí nad Orlicí – Rentgen, s.r.o. → mamografie, biopsie,
- Ústí nad Orlicí – Mamární tým: Multiscan, s.r.o., Galen s.r.o., Rentgen, s.r.o., Mamologie, s.r.o., Pardubice → histologie, staging, ambulantní chirurgie,
- Chrudim – Nukleární medicína DIMED, s.r.o. → označení sentinelové uzliny, scintigrafie skeletu,
- Pardubice – Nemocnice Pardubického kraje, a.s. → radikální operační výkon, definitivní histologické vyšetření,
- Ústí nad Orlicí – detašovaná ambulance klinické onkologie (Multiscan s.r.o.) → chemoterapie, hormonální léčba,

- Pardubice – KOC (Multiscan s.r.o.) → radioterapie, cílená léčba,
- Ústí nad Orlicí – detašovaná ambulance klinické onkologie (Multiscan s.r.o.) → dispenzarizace, podpurná a paliativní péče,
- Ústí nad Orlicí – Rentgen, s.r.o. → kontrolní mamografické vyšetření v rámci dispenzarizace,
- Spolupráce s praktickým lékařem, popřípadě agenturami domácí péče, mobilním hospicem aj.

Závěr

Během předešlého období se podařilo v Pardubickém kraji optimalizovat strukturu poskytování onkologické péče, jejíž cílem bylo poskytovat základní léčebné metody co nejbližší místu bydliště nemocného. V systému dochází ve většině případů k bezproblémové kooperaci mezi různými poskytovateli zdravotní péče, kdy Komplexní onkologické centrum hraje roli koordinátora a usnadňuje pacientovi cestu celým zdravotnickým systémem. Společnost Multiscan s.r.o., zajišťuje ambulantní onkologickou léčbu v celém kraji a úzce spolupracuje s lůžkovým onkologickým oddělením Pardubické nemoc-



nice. Vznikla tak síť ambulancí klinické onkologie v jednotlivých regionech kraje s centrálním Komplexním onkologickým centrem, díky personálnímu propojení došlo k odstranění antagonizmu mezi lékaři okresních onkologických ambulancí a onkologickým centrem.

Současnou koncepci nelze zcela jistě považovat za ideální, nicméně stále prochází a bude procházet dalším vývojem. Ve své současné podobě představuje jednu z alternativ, jak v podmínkách České republiky řešit zajištění onkologické péče v regionu.

MUDr. Iveta Kolářová, Ph.D.

náměstkyně pro klinickou a radiační onkologii Multiscan, Komplexní onkologické centrum Pardubického kraje, Multiscan s.r.o.

e mail: kolarova@multiscan.cz

Literatura

1. Institute of Medicine: Delivering high-quality cancer care: Charting a new course for a system in crisis. https://www.nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Report%20Files/2013/Quality-Cancer-Care/qualitycancercare_rb.pdf
2. Noyes K, Monson JR, Rizvi I, Savastano A, Green JS, Sevdalis N. Regional Multiteam Systems in Cancer Care Delivery. *J Oncol Pract* 2016 Nov; 12(11): p. 1059–1066. Epub 2016 Sep 30.
3. Ambroggi, M., Biasini, C., DelGiovane, C., Fornari, F., Cavanna, L. Distance as a Barrier to Cancer Diagnosis and Treatment: Review of the Literature. *The Oncologist* 2015; 20(12): p. 1378–1385. <http://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0110>
4. Acharya S, Hsieh S, et al. Distance to Radiation Facility and Treatment Choice in Early-Stage Breast Cancer International *Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* 2016; 94(4): p. 691–699.
5. Goyal, S, Chandwani, S, Haffty, BG, et al. Effect of Travel Distance and Time to Radiotherapy on Likelihood of Receiving Mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1095 p. doi:10.1245/s10434-014-4093-8.
6. Wade PD, Dasgupta P, Aitken JF, Turrell G. Distance to the closest radiotherapy facility and survival after a diagnosis of rectal cancer in Queensland. *Med J Aust* 2011; 195 (6): p. 350–354.
7. Datta NR, Khan S, Marder D, Zwahlen D, Bodis S. Radiotherapy infrastructure and human resources in Switzerland. Present status and projected computations for 2020. *Strahlenther Onkol.* doi:10.1007/s00066-016-1022-8
8. Arenas M, Gomez D, Sabater S, Roviro A, Biete A, Colomer J. Decentralisation of radiationtherapy. Is it possible and beneficial to patients? Experience of the first 5 years of a satellite radiotherapy unit in the province of Tarragona, Spain. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2015; 20(2), p. 141–144. <http://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.10.008>
9. Sullivan DR, Forsberg ChW, Ganzini L, Au DH, Gould MK, Provenzale D, Slatore ChG. Longitudinal Changes in Depression Symptoms and Survival Among Patients With Lung Cancer: A National Cohort Assessment. *Journal of Clinical Oncology* 2016; October 3.

8. REPREZENTAČNÍ PLES SESTER SE KONÁ POD ZÁŠTITOU MINISTERSTVA ZDRAVOTNICTVÍ ČR A MAGISTRÁTU HLAVNÍHO MĚSTA PRAHY.

8. REPREZENTAČNÍ PLES ZDRAVOTNÍCH SESTER

24. ÚNOR 2017 | PALÁC ŽOFÍN | PRAHA

Sestry na sál!

TĚŠIT SE MŮŽETE NA:

- BOHATÝ PROGRAM A PŮLNOČNÍ VYSTOUPENÍ KAPELY **OLYMPIC**
- FINÁLE SOUTĚŽE O NEJSYMPATIČTĚJŠÍ SESTRÍČKU SESTRA SYMPATIE 2016
- MODERÁTORY ANNU BERÁNKOVOU A VOJTĚCHA BERNATSKÉHO

INFORMACE O PLESE,
JEHO PROGRAMU A VSTUPENKÁCH
NALEZNETE NA STRÁNKÁCH:

WWW.SESTRYNASAL.CZ.



we make media

Dr.Max⁺

GENERÁLNÍ PARTNER



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. Doporučenou 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 prodlužujících 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. **NU:** Časté: bolest hlavy, zácpa, únava. **B:** Tobolka 1 × 300mg/0,5 mg. **Držitel registračního rozhodnutí:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Irsko. **Datum poslední revize textu SPC:** 16. 6. 2016. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).



▼ K. Rusinová, O. Kopecký

Paliativní péče ve VFN – výsledky projektů podpořených Nadačním fondem AVAST

Paliativní péče, limitace terapie a cíle léčby

Problematice léčby v pokročilé a terminální fázi závažného onemocnění se v současné době ve světovém i evropském kontextu věnuje mimořádná pozornost napříč lékařskými odbornostmi. Vedle hledání nových léčebných možností je významná pozornost obrácena na časnou integraci paliativní péče (viz níže), která prokázala v řadě studií zlepšení kontroly symptomů, kvality života a spokojenosti pacientů spolu se snížením výskytu tzv. marné léčby v prostředí intenzivní péče (1). V současné době probíhá řada dalších randomizovaných intervenčních studií (2).

Definice paliativní péče dle CAPC (Center for advance palliative care, 2001)

Paliativní medicína je specializovaný obor, pečující o pacienty se závažným onemocněním, zaměřený na symptomatickou léčbu, léčbu bolesti a úlevu od stresu a zátěže, spojených se závažnou diagnózou. Cílem je zlepšení kvality života pacientů a jejich blízkých. Paliativní péče je indikovaná pro všechny pacienty, nehlédě na jejich věk nebo fázi závažného onemocnění. Může být poskytována současně s kurativní léčbou.

Paliativní péči poskytuje specializovaný multidisciplinární tým, složený z lékařů, sester, sociálních pracovníků, psychologů, a dalších specialistů, který ve spolupráci s ošetřujícím lékařem poskytuje pacientovi cílenou podpůrnou péči.

Národní společnosti paliativní péče i jednotlivé oborové odborné společnosti včetně Evropské a Americké společnosti klinické onkologie (ESMO, ASCO) (3) a American Heart Association (AHA) (4) vydaly doporučení, týkající se léčebné strategie a paliativní péče. Podobně v českém prostředí existují doporučení týkající se léčby na konci života, jako např. stanoviska a doporučení

ČSPM, doporučení představenstva ČLK o postupu při rozhodování o změně léčby intenzivní na léčbu paliativní a nezahajování kardiopulmonální resuscitace v situaci terminálního stadia nevyléčitelného onemocnění.

V řadě zemí byla významnou měrou posílena práva pacienta ve smyslu možnosti odmítnout kteroukoliv léčebnou péči včetně medicínsky odůvodněného postupu i tzv. život zachraňujícího, či život prodlužujícího postupu.

Limitace péče je tedy v kontextu závažného onemocnění součástí komplexní rozvahy o plánu péče, která vyjadřuje volbu léčebných postupů, jež vedou ku prospěchu pacienta a odpovídají jeho hodnotám. Zároveň omezuje ty postupy, které ošetřující lékař anebo pacient hodnotí jako marné, neúčelné nebo neodpovídající hodnotám pacienta, jeho cílům a přáním. Je kladen důraz na kvalitní komunikaci s pacientem. Cílem není polemika o indikovanosti jednotlivých kurativních postupů, ale formulace takového terapeutického plánu, který je v souladu s vůlí pacienta, a to při zvážení benefitů i rizik dostupných metod. Možnosti limitace péče v ČR shrnuje přehledně tabulka č. 1. Plán péče včetně rozsahu a zdůvodnění limitací, který je zanesen ve zdravotnické dokumentaci, by měl přispět k zajištění takové péče, která je v souladu s pacientovými preferencemi (tzv. goals-concordant treatment).

Prospektivní observační studie ODDICUS

Ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze byl proveden s podporou NF AVAST v letech 2015–2016 rozsáhlý výzkumný observační projekt, který mapoval okolnosti, rozhodovací procesy a kvalitu umírání v zařízení univerzitního typu na zhruba 950 zemřelých (dosud nepublikovaná data).

Z výsledků vyplývá, že téměř polovina pacientů umírá v prostředí intenzivní a resuscitační péče. Ročně je



Tabulka č. 1: Souhrn možností limitace péče v ČR

Možnosti limitace péče v ČR		
Kdo rozhoduje?	Klinická situace	Právní norma v ČR
Rozhoduje pacient	Postup na základě přání pacienta.	Zákon o zdravotních službách: - dříve vyslovené přání ve formě dokumentu, - dříve vyslovené přání formulované za hospitalizace.
Pacient a lékař rozhodují společně	Nezahájení postupu, který může být odborně zdůvodněný a technicky proveditelný, ale není v souladu s preferencemi pacienta.	Doporučení odborných společností, informovaný souhlas, práva pacientů. Pozn.: Existuje konflikt Zákona o zdravotních službách a Úmluvy o lidských právech a biomedicině v případě odmítnutí kontinuálního život udržující léčebného postupu pacientem. ¹
Rozhoduje lékař	Nezahájení nebo ukončení léčebných postupů z rozhodnutí lékaře, kdy jejich poskytování je hodnoceno jako terapie marná a neúčelná.	Doporučení představenstva ČLK č. 1/2010

v nemocnici 90 % úmrtí očekávaných, v 90 % případech je nepříznivá prognóza zaznamenána v dokumentaci a naprostá většina pacientů nemá před smrtí zahájenou kardiopulmonální resuscitaci. Mezi nejčastější dokumentované limitace patří tzv. DNR (do not resuscitate) a DNI (do not intubate). V prostředí intenzivní péče následuje limitace náhrady funkce ledvin a v prostředí standardních oddělení pak limitace překlada do intenzivní péče a nepodání antibiotik.

Informace o plánu a limitacích léčby je podána významně častěji rodině (76 %) než pacientovi samotnému (pouze 30 % z pacientů schopných komunikace dostane informaci o limitaci terapie). Pouze v polovině případů je dokumentován paliativní postup v léčbě pacienta. V roce 2015 zemřeli ve VFN celkem 4 pacienti s dokumentem „dříve vyslovená přání“, 33 pacientů bylo pře-

dáno do hospicové péče (0,33 %). Jen 1,26 % pacientů mělo v dokumentaci záznam o přáních vyslovených během hospitalizace. Rodina je přítomna v momentě úmrtí asi u každého 10 pacienta.

Studie ODDICUS ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze ukázala, že i nemocní, u kterých bylo úmrtí předvídatelné a očekávané, byli vystavováni invazivním zákrokům a nebyly dokumentovány jejich priority a potřeby. Téměř polovina pacientů umírá v prostředí intenzivní péče, což je v přímém rozporu se známými průzkumy přání pacientů v ČR (78 % respondentů si přeje zemřít v domácím prostředí; STEM/MARK pro Cestu domů 2013).

V situaci, kdy lékaři neznají přání, hodnoty a preference pacientů, je obtížné aplikovat princip tzv. shared-decision making.

¹ Problémem je možnost pacienta odmítnout pokračování již zahájeného léčebného výkonu, pokud přerušeni může způsobit vážné poškození zdraví, nebo ohrožení života pacienta. Autonomie pacienta je v tomto případě v zákoně vnímána jako podřazená zájmu za zachování života – odvolání souhlasu pacienta s konkrétním léčebným postupem je dle zákona v této situaci neúčinné. Toto ustanovení zákona ČR je ovšem v rozporu s ustanovením nadřazeným – Úmluvou o lidských právech a biomedicině, které konstatuje, že pacient může kdykoliv svobodně svůj souhlas odvolat. V ČR zatím není k dispozici žádný judikát Nejvyššího soudu nebo Ústavního soudu ČR, který by se touto specifickou situací zabýval.



Návazné kroky ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze

Pro poskytnutí optimální péče pacientům s pokročilým onemocněním a na konci jejich života bývá potřebný a přínosný multidisciplinární přístup, řešení otázek nejen medicínského, ale i sociálního, psychologického a spirituálního charakteru. Tento požadavek často přesahuje možnosti ošetřujícího lékaře jak z důvodu časové náročnosti, tak z důvodu jinak zaměřené erudice. Je tedy žádoucí, aby členy ošetřujícího týmu v případě péče o pacienty s pokročilým onemocněním byli i odborníci ve zmíněných oblastech. Standardním nositelem takovéto erudice jsou v moderních zdravotnických systémech multidisciplinární týmy paliativní péče. Takový tým může představovat oporu pro odbornou argumentaci ošetřujícího lékaře a tvorbu optimálního plánu péče, disponuje také potřebnou multidisciplinaritou v péči o samotného pacienta a jeho blízké.

Ve Všeobecné fakultní nemocnici vznikl s podporou Nadačního fondu Avast multidisciplinární tým, který je vedený lékařem specialistou v oboru paliativní medicína a ve složení odpovídajícím povaze konzilia (lékař specialista v oboru paliativní medicína, střední zdravotnický personál, sociální pracovník, klinický psycholog, spirituální pracovník a další), poskytuje konziliární službu u lůžka pacienta.

Tento tým poskytuje služby napříč klinikami VFN a zajišťuje ve spolupráci s ošetřujícím personálem lepší komunikaci, koordinaci poskytované péče a návaznost nemocniční a mimonemocniční péče (spolupráce s domácími hospicemi, hospicemi, s pečovatelskou službou), která odpovídá přáním a hodnotám pacienta. Významným cílem intervence je také management symptomů pacienta (bolest, anxieta, deprese, dušnost atd.), podpora sociální, psychologická a spirituální.

Závěr

V momentě diagnózy potřebují mít pacienti základní informaci a diskutovat přínosy a rizika různých možností léčby, znát očekávání do budoucna a předběžně sestavit plán péče v případě zhoršení stavu. Během průběhu léčby vyžadují pacienti efektivní management symptomů (např. bolest, úzkost, deprese atd.) s cílem udržet optimální kondici, soběstačnost a kvalitu života až do pokročilé fáze onemocnění. Časné zapojení paliativního přístupu ve spolupráci ošetřujícího týmu a paliativního týmu může přinést lepší kvalitu péče a minimalizovat riziko potřeby akutního řešení dekompenzací.

České zdravotnictví získalo v posledních letech pro poskytování optimální péče na konci života významnou oporu v podobě nově formulovaných zákonných norem i odborných doporučení. Ve srovnání s dalšími vyspělými zdravotnickými systémy je přesto nedostatečně vnímáno právo pacienta na poskytnutí a dostupnost paliativní péče, nezdědka je také relativizována autonomie pacienta.

MUDr. Kateřina Rusinová, Ph.D., MUDr. Ondřej Kopecký
Centrum podpůrné a paliativní péče při
Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
VFN a 1. LF UK Praha
e-mail: katerina.rusinova@vfn.cz

Literatura

1. Davis MP, Temel JS, Balboni T, Glare P. A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses. *Ann Palliat Med* 2015; 4: p. 99–121. doi: 10.3978/j.issn.2224-5820.2015.04.04
2. Rietjens JAC, Korff J, Dunleavy L, et al. Advance care planning – a multi-centre cluster randomised clinical trial: the research protocol of the ACTION study. *BMC Cancer* 2016. doi: 10.1186/s12885-016-2298-x
3. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012; 30: p. 880–887. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5161
4. Braun LT, Grady KL, Kutner JS, et al. Palliative Care and Cardiovascular Disease and Stroke: A Policy Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation* 2016; 134: p. e198–e225. doi: 10.1161/CIR.0000000000000438



První anonce

„ 9. pražské mezioborové onkologické kolokvium “
Lékaři a sestry společně proti zhoubným nádorům

24. – 26. 1. 2018

Clarion Congress Hotel Prague ****
Freyova 33, Praha 9, Česká republika

Informace budou průběžně zveřejňovány na www.PragueONCO.cz.

WMM PUBLISHING

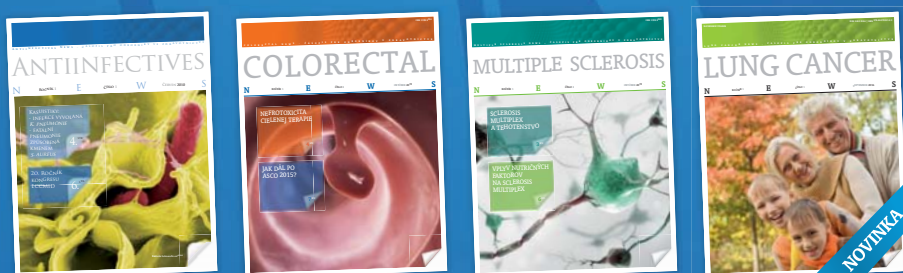
- vydáváme odborné publikace

Na stránkách uvedených periodik naleznou specialisté novinky ze svých oborů, zprávy z kongresů, odborné články i zajímavé kazuistiky.

| Nabídka českých vydání NEWS:



| Nabídka slovenských vydání NEWS:





LÉKAŘSKÁ SEKCE

(Za obsahovou stránku abstraktů odpovídají autoři.)

HIPEC A DALŠÍ LOKOREGIONÁLNÍ METODY V KLINICKÉ PRAXI

HIPEC – VYHODNOCENÍ KLINICKÝCH VÝSLEDKŮ

D. HOSKOVEC, M. VOČKA, P. DYTRYCH, Z. KRŠKA, M. SKÁLA

1. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
Skala Medical Technology, Brno

Klíčová slova: peritoneální karcinomatóza, cytoreduktivní chirurgie, hypertermická intraperitoneální chemoterapie

Úvod

Peritoneální karcinomatóza představuje obtížně léčitelnou formu diseminace maligního onemocnění. Přežití pacientů diseminací nádoru po peritonea se pohybuje v závislosti na primární lokalizaci v týdnech až měsících. Kombinace cytoreduktivní chirurgie (CRS) a hypertermické intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) je efektivní metodou v léčbě některých typů nádorového postižení peritonea.

Pacienti a metoda

Ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze používáme CRS + HIPEC od roku 2014. Dosud bylo operováno 37 pacientů. Všichni pacienti jsou indikováni multidisciplinárním týmem.

Používáme techniku uzavřené laváže trvající 90 minut při teplotě 41–42 °C. Lavážní přístroj máme od firmy SKALA-Medica. Preferenčně užívané cytostatikum je cisplatina (CDDP).

Výsledky

Vzhledem ke krátké době sledování nemocných dosud nelze hodnotit dlouhodobé přežití. Nejdelší doba sledování je 30 a 63 měsíců – bez známek recidivy. Nejkratší přežití mají nemocní s inkompletní cytoredukcí u sekundárního postižení peritonea.

Závažné pooperační komplikace (III–IV dle Claviern-Dindo) se vyskytly u 21 % nemocných. Tři nemocní v pooperačním průběhu zemřeli (8,1 %). U všech bylo extenzivní postižení dutiny břišní s rozsáhlým operačním výkonem.

Závěr

CRS + HIPEC je již standardní terapií pseudomyxomu peritonea a difuzního maligního peritoneálního mezoteliomu. Tato metoda je také indikována v selektované skupině pacientů s karcinomatózou kolorektálního karcinomu. Profylaktické, popřípadě terapeutické použití u jiných nádorů v dutině břišní je stále cílem výzkumu, ale dosavadní výsledky jsou nadějně.

e-mail: david.hoskovec@vfn.cz

LOKOREGIONÁLNÍ METODY LÉČBY JATERNÍCH MALIGNIT V ALGORITMECH TERAPIE

J. TOMÁŠEK, I. KISS

Masarykův onkologický ústav, LF MU, Brno

Klíčová slova: nádory jater, lokoregionální léčba, dělení metod

Primární a sekundární nádory jater významným způsobem ovlivňují morbiditu a mortalitu nemocných. V případě sekundárních nádorů jater je jaterní postižení velmi častou příčinou úmrtí i v případě generalizace nádoru do dalších orgánů. Lokoregionální způsoby léčby jsou dlouhodobě součástí algoritmů terapie primárních i sekundárních jaterních malignit. Tyto metody se u různých typů nádorů a v různých klinických situacích používají se záměrem kurativním, jako překlenovací léčba před definitivní terapií, často je cíl paliativní s cílem nemoc stabilizovat a prodloužit přežití. Tyto metody lze rozdělit na ablační (termické – RFA, MWA, chemické – alkoholizace, ireverzibilní elktroporace – NanoKnife), intraarteriální (transarteriální embolizace – TAE, chemoembolizace – TACE, radioembolizace, lokoregionál-



ní chemoterapie) a patří sem také metody radioterapie (stereotaktická radioterapie, CyberKnife).

Lokální metody směřující k destrukci jaterního ložiska in situ jsou vhodné dominantně pro pacienty s vyloučeným extrahepatálním postižením. Lokoregionální léčba má vysoký stupeň doporučení pro léčbu hepatocelulárního karcinomu, cholangiocelulárního karcinomu nebo metastáz neuroendokrinních tumorů. Ablační techniky jsou důležitou součástí algoritmu léčby jaterních metastáz kolorektálního karcinomu (CRC). Mohou být použity samostatně nebo v kombinaci s chirurgickou léčbou jaterních metastáz a vždy by měly být takto ošetřeny všechny prokázané metastázy. Léčbu běžně doplňuje také systémová protinádorová farmakoterapie. Chemoembolizace nebo radioembolizace jsou vhodné metody pro vysoce selektované pacienty ve velmi dobrém klinickém stavu pouze s jaterními metastázami CRC. Ablační metody jsou vhodné také pro léčbu metastáz renálního karcinomu nebo sarkomů, pokud jsou lokalizovány pouze v játrech. V individuálních případech ale může být lokální terapie jaterních metastáz vhodná i pro nádory typické systémovou generalizací, jako je karcinom prsu. Cílem tohoto vysoce individuálního přístupu je stabilizovat nádor v játrech a oddálit hrozbu jaterního selhání, lokální léčba může být v těchto případech účinnější než systémová farmakoterapie.

Ablační metody jsou součástí multimodálního přístupu k léčbě malignit a jejich indikace by měla ve většině případů proběhnout po projednání v multioborovém týmu na pracovišti, kde jsou tyto metody dostupné a běžně prováděné.

e-mail: tomasek@mou.cz

ONKOGYNEKOLOGIE

KARCINOM ENDOMETRIA

K. NĚMEJCOVÁ

Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

Klíčová slova: endometriální karcinomy, molekulární subtypy, bioptické vyšetření

Během posledních let došlo k významnému rozvoji poznatků týkajících se patogeneze a genetických změn,

vyskytujících se u karcinomů endometria. Endometriální karcinomy představují skupinu nádorů, která se dosud podle všeobecně akceptovaného dualistického modelu tumorigeneze těchto nádorů (dle Bokhmana) dělila na dva typy s odlišnou patogenezi, prekursorovými stadii i prognózou. Nádory I. typu tvoří hormonálně dependentní nádory, které mají vztah k absolutnímu či relativnímu hyperestrinismu, často exprimují hormonální receptory a mají lepší prognózu. Tyto nádory zahrnují endometroidní a mucinózní adenokarcinom a často vznikají v terénu atypické hyperplazie. Nádory hormonálně non-dependentní tvoří II. typ, ty většinou většinou neexprimují hormonální receptory a obvykle vznikají v terénu atrofického či inaktivního endometria. Mezi tyto nádory patří endometriální serózní karcinom, HG endometroidní adenokarcinom, světlobuněčný karcinom, nediferencovaný karcinom a karcinosarkom.

Z molekulárně genetického hlediska bývají karcinomy I. typu obvykle asociovány s mutacemi genů PTEN, KRAS, CTNNB1, PIK3CA a s mikrosatelitovou nestabilitou (s alterací zejména MLH1 a MSH6), zatímco karcinomy II. typu jsou typicky asociovány s mutací TP53.

Vzhledem k tomu, že tento dualistický model má své limity, na základě výzkumů skupiny Cancer Genome Atlas (TCGA) vznikl návrh rozdělit endometriální karcinomy na čtyři molekulární subtypy:

1. POLE (ultramutované) nádory,
2. nádory s mikrosatelitovou nestabilitou,
3. nádory s variabilitou počtu kopií určitých sekvencí DNA s převážně TP53 mutacemi,
4. nádory bez těchto alterací.

Na základě nových poznatků byly mezinárodním panelem odborníků (European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) and European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014 navržena aktualizovaná doporučení pro diagnostiku a léčbu těchto nádorů.

Bioptické vyšetření má v současné diagnostice nádorů ženského genitálu zcela nezastupitelnou úlohu. Přesná diagnóza s určením prognostických faktorů, které zahrnují typ a případně diferenciaci nádoru, hloubku invaze do myometria, eventuální postižení hrdla či prorůstání na serózu, LVSI a postižení lymfatických uzlin ovlivňuje charakter a rozsah léčby. Stále častěji je rutinně prováděna



děno imunohistochemické vyšetření exprese MMR proteinů u pacientek mladších 50 let. Molekulárně biologické markery mají v oblasti ženského genitálu stále větší význam, ale jejich definitivní role při stanovení prognózy dosud nebyla jasně stanovena. Zvyšuje se i význam prediktivní patologie s budoucím cílem bližší charakterizace karcinomů endometria na podkladě genetických a dalších alterací s ohledem na prognózu a cílenou léčbu. Nicméně tato oblast vyžaduje další výzkum.

e-mail: kristyna.nemejcova@vfn.cz

KARCINOM PRSU

SOUČASNÉ MÍSTO RADIOTERAPIE V KOMPLEXNÍ LÉČBĚ KARCINOMU PRSU

I. SIRÁK

Klinika onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové

90

Klíčová slova: karcinom prsu, radioterapie, studie

První randomizovaná studie radioterapie (RT) po lumpektomii pochází ze 70. let 20. Století. Od konce 80. let pak víme, že prs zachovný výkon (BCS) doplněný pooperační RT je u pacientek s málo pokročilým karcinomem ekvivalentním postupem dříve rutinně prováděné radikální modifikované mastektomii. Srovnatelné výsledky obou postupů stran přežití a kontroly onemocnění nám dokazují randomizované studie s více než 20letým sledováním. V léčbě karcinomu prsu používáme adjuvantní RT již pátou dekádu a zachránila tak po celém světě miliony pacientek před excesivní chirurgií. Navzdory jasným důkazům existují i v dnešní době nepodložené předsudky, že mastektomie přináší pacientkám s časným karcinomem prsu bez hereditární zátěže větší šanci na vyléčení. Některé publikované výsledky v éře moderní terapie (např. výsledky holandského registru) však naznačují pravý opak a staví prs zachovný výkon doplněný radioterapií před mastektomii.

Díky metaanalýzám publikovaným EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) víme, že u některých pacientek s pokročilejším onemocněním, postižením axilárních uzlin, horším fenotypem onemocnění, či nedostatečnou systémovou léčbou snižuje pooperační RT nejen riziko recidivy onemocnění, ale také riziko

úmrtí na karcinom prsu (o 13–22% v 15 letech). Na druhé straně však pooperační RT prsu zvyšuje riziko úmrtí na ischemickou chorobu srdeční a riziko sekundárního karcinomu plic. Tyto metaanalýzy však vychází ze studií, které proběhly v 80. a 90. letech minulého století.

Od roku 2000 se ale v přístupu k léčbě karcinomu prsu mnohé změnilo. Díky časnějším záchytům onemocnění, stárnutí populace, lépe diferencovaným nádorům u starších žen, lepší diagnostice, histopatologii a léčbě, dochází neustále ke snižování rizika lokální recidivy po BCS. Chirurgové dosahují více R0 resekcí, rutinně využívají konceptu sentinelové uzliny (SN) a stále častěji i výhod neoadjuvantní systémové léčby. Onkologové ve 21. století poskytují účinnější systémovou léčbu, hormonoterapii a cílenou terapii u HER2 pozitivních pacientek. Přežívání pacientek i kontrola onemocnění se oproti konci 20. století zlepšuje, a tak je nutné při zvažování RT u pacientek s karcinomem prsu brát v úvahu i výsledky randomizovaných studií koncipovaných v 21. století, byť musí být zákonitě znevýhodněny kratší dobou sledování.

Velice diskutovanou otázkou je vynechání RT po BCS u pacientek s vysokým věkem či nízkým rizikem recidivy. Díky studiím CALGB 9343, PRIME II a BASO II víme, že vynechání RT u pacientek nad 65–70 let s nízkým rizikem recidivy (pT1, pN0, ER+/PR+/HER-, grade 1–2) sice nezhoršuje celkové přežití ani počet mastektomií, ale zvyšuje riziko lokální recidivy nemoci. Toto zvýšení však zůstává klinicky málo významné. Nadále platí, že při zvažování RT je nutné zohledňovat spíše celkový stav a očekávanou délku života pacientky, než samotný kalendářní věk. Nutno dodat, že zatím nebyla detekována věková hranice, kde by RT nepřinesla lepší lokální kontrolu onemocnění a věk samotný tak není dostatečným vodítkem pro vynechání RT. V tomto ohledu přinesou možná nové poznatky studie založené na „multigene tasking“ (např. IDEA, PRECISION, ad.).

Naopak velké oblibě se stále více a více těší kontrahované frakcionální režimy, zkracující celkovou dobu RT prsu po BCS na 3–4 týdny. Kanadská studie (OCOG) a britské studie (RMG/GOC, START A, START B) s 10letým sledováním vedly shodně k závěrům, že kontrahovaná RT (42,5 Gy/16 frakcí, resp. 40,0 Gy/15 frakcí) ve srovnání se standardní normofrakcionací (50 Gy/25 frakcí) jednak zkracuje celkovou dobu léčby a zlepšuje dostupnost RT, ale současně nezhoršuje přežití pacientek ani kontrolu onemocnění. Hypofrakcionace navíc snižuje akutní



kožní toxicitu bez negativního vlivu na pozdní toxicitu, kosmetický výsledek, či kvalitu života. Nutno dodat, že většina pacientek ve studii byla pN0 s nádorem < 3 cm a R0 resekci. Nadšení pro zkracování režimů se však nezadržitelně šíří světem a s netrpělivostí jsou očekávány výsledky studií s ještě více kontrahovanou RT (UK FAST, FAST forward aj.).

Výraznější zkrácení pooperační RT po BCS již nyní přináší možnost nahradit RT celého prsu ozářením operační kavity s jejím bezprostředním okolím (1,5–2 cm). Tato léčba je nazývána APBI (Accelerated Partial Breast irradiation), neboť ozáření menšího objemu prsní tkáně umožňuje aplikaci vyšší dávky na frakci, anebo aplikaci více frakcí denně. APBI je však vhodná jen pro vybrané pacientky, splňující ASTRO, či GEC-ESTRO doporučení. Mnohé techniky APBI již byly publikovány s rozdílnými výsledky: např. kanadská studie TARGIT využívající 3D-konformní RT 38,5 Gy/10 frakcí/5 dní; italská studie s IMRT 30 Gy/5f/5d; studie s intraoperativní radioterapií: italská ELIOT (elektrony 21 Gy/1f) či mezinárodní TARGIT-A (fotony 20 Gy/1f). Zdaleka nejvíce zkušeností s APBI však máme díky brachyterapii, ani zde se však nevyhne značné heterogenitě technik a režimů: intrakavitární vs. intersticiální; LDR vs. PDR či HDR: 34 Gy/10f/5d; 32 Gy/8f/4d; 30,1–36,4 Gy/7f/4d aj.). Recentně publikovaná COCHRANE review (7586 pacientek) pak měla velmi těžkou úlohu, a to učinit o APBI jasné závěry. Není však důvod se domnívat, že by APBI signifikantně zhoršovala celkové přežití, přežití bez známk nemoci, úmrtí na karcinom prsu, lokoregionální kontrolu onemocnění, či riziko metastazování oproti RT celého prsu. APBI navíc prokazatelně snižuje akutní kožní toxicitu, avšak při špatně zvolené technice zvyšuje pozdní kožní toxicitu a zhoršuje kosmetické výsledky. Velice tak záleží na správné indikaci, technice a provedení.

Nadále obtížné je postavit se ke správné indikaci RT regionálních mizních uzlin. Metaanalýza EBCTCG shodně s výsledky studií DBCG prokázala, že adjuvantní RT axily u pN+ pacientek signifikantně snižuje riziko recidivy i úmrtí, a to včetně pacientek s postižením 1–3 axilárních uzlin s adekvátní systémovou léčbou. Některé studie pacientek po mastektomii a disekci axily pro T1–2 onemocnění bez RT poukazují na nízké riziko rekurence při postižení 1–3 uzlin, vynechání RT však musí být u těchto pacientek podmíněno vyloučením dalších rizikových faktorů. Většina pacientek s T1–2 nádory dnes podstupuje BCS, kdy nelze při nálezu 1–3 postižených

uzlin RT prsu vynechat a přidatné ozáření regionálních uzlin u těchto pacientek přináší minimálně další žádané snížení rizika lokoregionální rekurence, pokud ne i prodloužení celkového přežití. U pacientek s mediálně či centrálně lokalizovaným onemocněním či při větším postižení axily u laterálně uložených nádorů naopak dochází k určité renesanci RT uzlin vnitřního mamárního řetězce a mediálního nadklíčku, zejména díky publikaci studií EORTC 22922-10925 a MA.20.

Studie ACOSOG Z0011 a IBCSG 23-01 prokázaly, že po BCS u pacientek s cT1–2cN0 onemocněním při pozitivitě sentinelové uzliny (maximálně 2 makro- či mikrometastázy bez extrakapsulárního šíření, bez neoadjuvantní terapie a za podmínky pooperační RT celého prsu a adekvátní systémové terapie) nezlepšila axilární disekce kontrolu onemocnění ani přežití pacientek. Disekce pak pacientkám přinesla jen vyšší léčebnou morbiditu. Při vynechání disekce axily u SN+ pacientek však zůstává nedořešenou otázkou, jak se postavit k regionální RT jejich uzlin. Podle studie Z0011 by stačila tangenciální radioterapie prsu s „náhodným“ ozářením dolní axily; podle studie AMAROS by bylo vhodné cílené ozáření celé axily; podle studií EORTC 22922-10925 a MA.20 by bylo v případě mediální/centrální lokalizace případně doporučeno ozáření axily, mediálního nadklíčku a vnitřního mamárního řetězce (pozn. v obou studiích však byla prováděna disekce axily a RT pak směřovala pouze na nedisekovanou III. etáž axily ve snaze zabránit kardiálním komplikacím). K RT regionálních uzlin je tak nutné přistupovat značně individuálně a brát v potaz všechna rizika, která jsou spojená s léčbou.

Zatím největší dilema v indikaci pooperační RT přináší stále častěji aplikovaná neoadjuvantní chemoterapie (NCHT), kde postrádáme dlouhodobá data z randomizovaných prospektivních studií. Některé studie s krátkodobým sledováním poukazují na nízkou frekvenci lokoregionální rekurence u pacientek s pCR či ypN0 po mastektomii s disekcí axily bez adjuvantní RT. Většina pacientek po NACH však podstoupí BCS (popřípadě SN) a otázka boostu či radioterapie lymfatických uzlin zůstane při nálezu ypT0, resp. ypN0 ještě dlouho nedořešena, nemluvě o frakcionaci či vhodnosti APBI. Než budou dostupné dlouhodobé výsledky randomizovaných studií (zejména NRG Oncology/NSABP B51/RTOG 1304 a Alliance A011202) musíme našim pacientkám doporučovat léčbu podle předléčebného cT/cN/pN stadia a rizikových faktorů.

e-mail: sirak@fnhk.cz



KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

NOVÝ POHLED NA ABLATIVNÍ TECHNIKY (CLM-COLORECTAL LIVER METASTASES)

Z. KRŠKA, J. HOŘEJŠ, D. HOSKOVEC
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN Praha,
Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Klíčová slova: kolorektální karcinom, ablativní metody, recentní pohledy

Na loňském PragueONCO byla provedena detailní analýza ablativních metod v uvedené indikaci.

Již preliminární zprávy 1980 jasně určily paradigma kurativní léčby mCRCD: kompletní chirurgické odstranění (Adam R, Minigawa M, Makuuchi M, Khatri VP, Belgithi J). Po roce 2000 byl potvrzen efekt chirurgické resekce i u mnohočetných bilobárních metastáz, či u synchronního extrahepatického postižení (Elias D, Leung U, DeMatteo RP, D'Angelica MI). Také u těchto indikací byla dosažena mortalita pod 2% a efektivita 5Y SR byla 50% (Vigano R, House MR).

Ablativní metody však mají buď v kombinaci s resekci, či samostatně nebo v kombinaci s dalšími modalitami svoje významné místo v léčbě CLM.

Autoři prezentují některé zcela recentní pohledy a záznamy na ablativní léčbu CLM, a to na základě poznatků z 12. WC IHPBA v Sao Paulo a dále analýzou základních a zásadnějších literárních zdrojů.

e-mail: krskaz@vfn.cz

METASTATICKÝ KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM – NOVINKY Z ESMO 2016

Z. LINKE
Onkologická klinika FN Motol, Praha

Klíčová slova: kolorektální karcinom, paliativní chemoterapie, studie

V léčbě 1. linie metastatického kolorektálního karcinomu u pacientů chemo-naivních je celkem konsensus v užití paliativní chemoterapie – je doporučen chemoterapeu-

tický režim FOLFOX. Zásadní pro rozhodnutí typu užití biologické léčby je RAS testování. Efektivitu a výhodu antiEGFR protilátkové terapie v 1. linii s chemoterapií FOLFOX proti samotné chemoterapii prokázaly klinické studie fáze 3 PRIME (panitumumab) a studie fáze 2 OPUS (cetuximab), výhodu antiEGFR protilátkové terapie v 1. linii s chemoterapií FOLFIRI proti samotné chemoterapii prokázala klinická studie fáze 3 CRYSTAL (cetuximab). Rodina EGFR protilátek prodělala, co se týče jejího užití v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu, několik kroků – postupně se prodrala z 3. linie v monoterapii po selhání chemoterapií FOLFOX a FOLFIRI do 2. linie po selhání prvoliniové chemoterapie s bevacizumabem a posléze u RAS wild typů automaticky do 1. linie většinou s chemoterapií FOLFOX (studie PEAK), nebo s chemoterapií FOLFIRI (studie FIRE-3) a odsouvala bevacizumab do 2. linie. K jistému vystrážlivění z automatického upřednostňování antiEGFR terapie proti bevacizumabu došlo po zveřejnění dat v 1. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu RAS wild, vztaženo k lokalizaci primárního tumoru. Pacienti s metastatickými nádory levého tračníku a konečníku opravdu profitují z přidané antiEGFR terapie v 1. linii, nicméně u pacientů s nádory pravého tračníku (včetně kolon transversum) i přes potvrzený status RAS wild se výhoda prvoliniové aplikace antiEGFR minimalizuje a bevacizumab se jim účinností vyrovnává.

BRAF testování může mít prognostický význam, BRAF ukazuje na obecně výrazně horší prognózu, preparáty užití u maligního melanomu s BRAF mutací V600 (vemurafenib, dabrafenib) se u kolorektálního karcinomu s BRAF mutací V600 ukazují jako zcela neúčinné. BRAF mutační status zatím nemá další prediktivní význam stran užití terapie, ale ukazuje se trend benefitu při užití tripletní chemoterapie FOLFOXIRI, popřípadě s bevacizumabem.

Zajímavou otázkou je užití neoadjuvatní chemoterapie včetně tripletů s případně i biologickou léčbou. Dalším zájmem ESMO 2016 byl léčebný postup u oligometastatické choroby, užití různých modalit lokální (operační metastasektomie, radiofrekvenční či mikrovlnná ablace, kryoablace, brachyterapie, stereotaktická ablativní zevní radioterapie) a lokoregionální léčby (embolizace, radioembolizace SIRT či chemoembolizace TACE) a jejich kombinace s chemoterapií (HIPEC, TACE).

V druholiniové paliativní chemoterapii je užit většinou režim FOLFIRI, přídatná biologická léčba je zvolena dle



předchozí prvoliniové terapie – při předchozím užití antiEGFR protilátky u RAS wild statusu se ve 2. linii může užít bevacizumab nebo aflibercept (klinická studie VELOUR), popřípadě ramucirumab (klinická studie RAISE), při předchozím užití bevacizumabu u RAS wild statusu by se měl ve 2. linii užít antiEGFR preparát (problém je však v tom, že cetuximab má data s ne zcela typickou 2. linií chemoterapie FOLFOX a panitumumab má ve 2. linii data s chemoterapií FOLFIRI jen v klinické studii 2. fáze), eventuálně opět aflibercept, výhledově i ramucirumab; antiEGFR terapii je pak možno přesunout do 3. paliativní linie. Při předchozím užití bevacizumabu při RAS mutaci se ve 2. linii může užít aflibercept, výhledově i ramucirumab, jsou však i data pro prodloužení bevacizumabu ve 2. linii s pouhou rotací chemoterapie (klinická studie TML). Po vyčerpání standardní chemoterapie jsou k dispozici regorafenib (klinická studie CORRECT) a nově se etabluje méně toxický TAS-102 (trifluridin/tipiracil) (klinická studie RECURSE) – oba preparáty prokázaly efektivitu proti placebo.

e-mail: linke@fnmotol.cz

POSTAVENÍ IMUNOTERAPIE V ONKOLOGICKÉ LÉČBĚ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

L. PETRUŽELKA, M. VOČKA, J. ŠPAČEK

Onkologická klinika 1. LF UK a ÚVN, ÚRO NNB Praha

Klíčová slova: kolorektální karcinom, imunoterapie

V posledních 20 letech byl zaznamenán významný pokrok v léčbě kolorektálního karcinomu (KRK). Medián přežití metastazujícího onemocnění, který činil u neléčeného onemocnění 3–6 měsíců, dosahuje v současnosti 24–28 měsíců a u selektované skupiny nemocných až 40 měsíců. Během posledních 10 let bylo zavedeno do léčby mKRK kromě cytostatik (irinotekan, oxaliplatin, kapecitabin, S1), celkem sedm nových cílených léků (bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept, ramucirumab, regorafenib, trifluridin/tipiracil). Chemoterapeutické režimy FOLFOX/FOLFIRI/FOLFIRINOX jsou patrně maximem možného efektu konvenční kombinované chemoterapie. Průlomem bylo zavedení terčové biologické léčby v kombinaci s chemoterapií (chemoterapie plus cetuximab/panitumumab nebo bevacizumab). V posledních letech lze zaznamenat období částečné stagnace z důvodu chybění inovativní léčby. Perspektivní modalitou je imunoterapie inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi. Inovativní imunoterapeutické přístupy, využívající aktivaci imunitního systému, nejen zvyšují šanci na přežití nemocných, ale přinášejí i zcela nové a někdy překvapivé výsledky, které nebyly známy u chemoterapie (možný pozdní nástup léčebné odpovědi, a naopak dlouhotrvající léčebný účinek).

Při imunoterapii inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi je zatím prokazatelná objektivní léčebná odpověď u KRK s mikrosatelitovou instabilitou (MSI), které jsou ale menšinově zastoupeny. MMR status je klíčový prediktivní faktor pro imunoterapii mKRK

Geny zodpovědné za opravy replikačních chyb v DNA jsou označovány jako „mismatch repair genes“ (MMR geny). Vodítkem k nalezení mutovaného genu je imunohistochemické vyšetření exprese MMR proteinů hMLH1, hMSH2, hMSH6 a hPMS2. Přítomnost mutovaných genů má za následek vznik nádorů charakteristických vysokým stupněm nestability v krátkých tandemových repetičních molekulách DNA (mikrosatelitech). Tyto tumory jsou proto označovány jako MSI-H (microsatellite instability-high). U nádorů mikrosatelitově instabilních vzniká pro poruchy reparačních mechanismů množství mutací. Hypermutované tumory jsou imunogenní pro nárůst nádorově specifických neoantigenů. U časných stadií KRK se jedná cca 15 % nádorů MSI a u metastazujícího onemocnění se jedná ještě o menší skupinu, cca 4 % KRK. Předpověď účinnosti/rezistence by měla vycházet z dalších parametrů jako je hodnocení peritumorálního mikroprostředí a cytokinového milieu. Naopak zvýšená exprese PD-L1 může být někdy zavádějící. Další cestou výběru léčby je určení mutační nálože. Hledání cest k překonání rezistence k imunoterapii u MSS mKRK vedlo k kombinaci MEK inhibitoru cobimetinibu a PD-L1 inhibitoru atezolizumabu. MEK inhibice zvyšuje účinnost imunoterapie zvýšením aktivity imunokompetitivních T_H1 (CD8+) a řady dalších faktorů imunitní odpovědi. Autoři představí virtuální algoritmus systémové léčby KRK se zařazením imunoterapie jako rovnocenné nové systémové modality.

e-mail: lubos.petruzzelka@vfn.cz

METASTATICKÝ KRK – DŮRAZ NA KONVERZNÍ TERAPII

M. RYSKA

Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha



Klíčová slova: kolorektální karcinom, jaterní metastázy, konverzní terapie

V incidenci kolorektálního karcinomu (KRK) je Česká republika na předním místě na světě, zvláště pak u mužů. Trvale narůstá a dosahuje 8,5 tisíce pacientů za rok ¹. Z větší části se jedná o pacienty s pokročilým onemocněním: asi 25–35% nemocných má v době stanovení primárního nádoru již zjištěné metastatické postižení jater. U dalších 30% se jaterní sekundarity vyvinou s časovým odstupem do 24 měsíců. Méně často nacházíme postižení plic, raritně mozku.

Nejúčinnější léčbou je jaterní ložiska chirurgicky radikálně odstranit, tj. provést kurativní resekci jater ². Předpokladem úspěšné léčby je proto primárně posoudit resekabilitu s cílem jejich kurabilního odstranění.

Na léčbě těchto nemocných se podílí několik oborů (onkolog, chirurg, radiolog, radioterapeut, patolog, hepatolog, gastroenterolog, anesteziolog). Pacienti tak jednoznačně profitují z jejich společného rozhodování a výběru optimálního terapeutického postupu u každého z nich **v rámci víceoborových indikačních komisí (VIK)** a z principu tzv. **personalizované medicíny** ^{2, 3}. Role VIK je zcela nezastupitelná a kvalita rozhodování se odráží na šanci konkrétního nemocného na dlouhodobé přežívání a kvalitu jeho života.

Pacienty s nálezem jaterních metastáz kolorektálního původu lze rozdělit na 3 skupiny: A – primárně resekovatelní, B – primárně neresekovatelní, ale potenciale ano, C – neresekovatelní.

Podmínky kvalifikovaného rozhodnutí o resekci jsou následující: 1 – kvalitní zobrazení jaterního nálezu a eventuálních extrahepatických metastáz, určení jejich resekability, 2 – posouzení kvality nádorem nepostiženého jaterního parenchymu a jeho předpokládaného ponechaného objemu, 3 – posouzení technické proveditelnosti resekce a rizika výkonu zkušeným jaterním chirurgem a anesteziologem, 4 – posouzení načasování resekce a možností systémové protinádorové léčby.

Jedná se o posouzení jak technické resekability, tj. radikálního odstranění jaterních metastatických ložisek R0, tak i onkologické resekability, tj. odstranění všech v těle detekovatelných metastatických ložisek. Příkladem bývá radikální resekce jater před plánovaným radikálním od-

straněním metastatického ložiska v plicích. Technicky je resekce jater proveditelná za předpokladu, že zachováme více jak 25% funkčního jaterního parenchymu (nebo cca 40% parenchymu po předchozí chemoterapii), zachováme alespoň jednu jaterní žílu a odpovídající část jaterního pediklu, tj. arteriální a portální zásobení, drenáž žluče a žilní odtok ponechané části jater ⁴.

Strategie zvýšení procenta resekability jaterních metastáz

A – konverzní chemoterapie

Ambiciózní program, který se stal v současné době téměř standardním postupem, zahájil v roce 1996 H. Bismuth ⁵, když dosáhl konverzi u 13% primárně neresekovatelných pacientů po podání 5-FU, leukovorinu a oxaliplatinu. U těchto nemocných bylo možné provést resekční výkon (v 75% se jednalo o velkou jaterní resekci) s pětiletým přežíváním u 33%. V současné době lze takto dospět po podání 4 cyklů chemo(bio)terapie při zjevné rentgenologické odpovědi ke konverzi u více než 30% nemocných ^{6, 7}. CT kontrolní vyšetření je vhodné provádět po 2 měsících od zahájení systémové protinádorové léčby a nepromeškat vhodný okamžik provedení resekce jater. V případě progresu jaterního nálezu v průběhu chemoterapie je metodou volby přejít na druhou linii chemo(bio)terapie se snahou docílit resekce jater ⁸. Výhodou je hepatotoxicita chemoterapie: oxaliplatinu vede k sinusoidální obstrukci – „blu liver“, irinotekan k rozvoji steatohepatitidy – „yellow liver“ (způsobuje signifikantně vyšší 90denní mortalitu ¹⁰).

B – Portální venózní embolizace

Využitím ipsilaterální jaterní atrofie a kontralaterální hypertrofie po předoperační selektivní embolizaci portální větve nebo její ligaci můžeme dosáhnout po 3 týdnech významného zvětšení plánovaného ponechaného jaterního parenchymu. Tento postup je indikován u nemocných, u kterých by hrozilo po velké jaterní resekci jaterní selhání v důsledku nedostatečného ponechaného volumu jater (tzv. jaterní remnant). Nevýhodou může být akcelerace růstu metastatických ložisek ¹¹.

C – Dvouetapová resekce jater

Tato technika, při které se v první fázi odstraní většina jaterního parenchymu a následně po tří- až čtyřtýdenní regeneraci jaterní tkáně se odstraní zbytek metastatických ložisek, se využívá u nemocných, kteří mají bilobární metastatické postižení jater ¹².



D – Ablativní metody a hybridní techniky

Nejčastější uplatnění u neresekabilních ložisek či malých rekurentních metastáz našla radiofrekvenční ablace (RFA). RFA je ve srovnání s resekci spojeno s menší morbiditou a mortalitou, nicméně s větší pravděpodobností progresu¹³. RFA se dá také doplnit resekční výkon.

Zásadní význam resekce jaterních metastáz a situace v České republice

V naší republice bohužel doposud není vždy chirurgická intervence zvažována na prvním místě¹⁴. Pacienti s jaterními metastázami mnohde dostávají primárně systémovou léčbu a možnost provedení resekce je odsunuta. Ne vždy jsou však jaterní metastázy operabilní. Velká retrospektivní studie autorů Kopetz a spol.¹⁵ ukázala na souboru 2470 pacientů přibližně 20% primární operabilitu jaterních metastáz s tím, že 5tiletého přežití se dožilo 55,2% pacientů v porovnání s 19,5%, kteří neprodělali operaci. Význam operability jaterních metastáz se jeví jako zásadní pro prognózu onemocnění. Radikální resekce jater u nemocných s jaterními metastázami KRK přináší ve srovnání s jinými léčebnými modalitami signifikantně nejdější přežívání, a to nehledě na výrazný léčebný pokrok biochemoterapie. Až 60% nemocných, u kterých byla provedena resekce jater RO s následnou adjuvantní biochemoterapií, se dožije 5 let od stanovení diagnózy^{16,17}. Z těchto údajů jednoznačně plyne zcela zásadní důraz na konverzní terapii a další techniky, které umožní ve stále se zvyšujícím procentu u pacienta s metastatickým jaterním postižením provést resekční výkon.

Literatura

- Dušek L. Czech cancer in numbers 2008–2009, Praha : Grada, 2009.
- Adam R, De Gramont A, Figueras J. et al. Of the EGOSLIM (Expert group on oncosurgery management of liver metastases) group: The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *The Oncologist* 2012; 17: p. 1225–1239.
- Shackelford RE, Whitling NA, McNab P. et al. KRAS testing: a tool for the implementation of personalized medicine. *Genes & Cancer* 2012; 3: p. 459–466.
- Kaczirek K, Tamandl D, Klinger M. et al. Criteria for resectability of colorectal cancer liver metastases – an Austria survey and current recommendations. *Eur Surg* 2009; 41: p. 213–220.
- Bismuth H, Adam R, Lévi F. et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: p. 509–520.
- Poston GI, Adam R, Alberts S. et al. Oncosurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: p. 7125–7134.
- Adam R, De Gramont A, Figueras J. et al. The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *Oncologist* 2012; 17: p. 1225–1239.
- Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ. et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer Is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: p. 3677–3683.
- Adam R, Pascal G, Castaing D. et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240: p. 1052–1061.
- Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D. et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: p. 2065–2072.
- Azoulay D, Casting D, Smail A. et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolisation. *Ann Surg* 2000; 231: p. 480–486.
- Adam R, Laurent A, Azoulay D. et al. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232: p. 777–785.
- Lencioni R, Crocetti L, Cioni D. et al. Percutaneous RFA of hepatic colorectal metastases: technique, indications, results, and new promises. *Invest Radiol* 2004; 39: p. 689–697.
- Ryska M, Pantoflíček J, Dušek L. Léčba jaterních metastáz kolorektálního původu v České republice: současný celostátní survey. *Rozhl Chir* 2010; 89: p. 100–108.
- Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ. et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer Is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: p. 3677–3683.
- Ismaili N. Treatment of colorectal liver metastases. *WJSO* 2011; 9: 154 p.
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients



with metastatic colorectal cancer.
Annals of Oncology 2016; 27: p. 1386–1422.

e-mail: miroslav.ryska@uvn.cz

KARCINOM PLIC

DIAGNOSTIKA PLICNÍCH NÁDORŮ Z MALÝCH BIOPSÍ

K. NĚMEJCOVÁ

Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

Klíčová slova: karcinom plic, bioptické vzorky, imunohistochemická vyšetření

S vývojem nových poznatků v oblasti imunohistochemie a molekulární patogeneze nádorů a s vývojem nových terapeutických možností se zpřesnila i klasifikace nádorů zejména v malých bioptických vzorcích.

Nové poznatky v oblasti imunohistochemie a molekulární patogeneze nádorů a nové terapeutické možnosti vedly následně i ke změnám v klasifikaci nádorů zejména v malých bioptických vzorcích, u kterých nabyla na významu imunohistochemická analýza, umožňující přesnější zařazení nádorů, a na podkladě zavedené terminologie i přesné algoritmy týkající se testování pro prediktivní účely. Tento přístup, zohledňující význam imunohistochemického a následně indikovaného molekulárně genetického testování, hraje zásadní roli zejména v malých bioptických odběrech, protože přibližně 70 % plicních karcinomů je v době diagnózy inoperabilních a pacienti s těmito nádory mohou profitovat právě z cílené biologické léčby. Z výše uvedených důvodů byla roku 2011 navržena mezinárodním multidisciplinárním týmem odborníků IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), ATS (American Thoracic Society) a ERS (European Respiratory Society) klasifikace plicních karcinomů v malých bioptických vzorcích.

Algoritmus histologického vyšetření a molekulárního testování je v ČR upraven guidelines, zahrnujícími Doporučené postupy pro histologické vyšetření karcinomů plic (schválené Společností českých patologů ČLS JEP), a Modrou knihu a aktualizovanými výstupy s konsenzuálních jednání zástupců odborných společností (tzv. Mutation Day). V současné době jsou dle posledního (již třetího) konsenzu z Mutation Day, který proběhl v roce 2016, v re-

ferenčních laboratořích prováděna hodnocení mutačního stavu genu EGFR a ALK automaticky v době diagnózy, ostatní vyšetření jsou na vyžádání klinika. Testování ROS1 a prediktivního markeru PD-L1 se u NSCLC provádí na vyžádání klinického lékaře. Testování dalších markerů (RET, HER2, MET, BRAF, RAS, KRAS) je možné, ale v současné době nepatří mezi rutinní prediktivní vyšetření.

Zpřesnění klasifikace zejména ve skupině tzv. nemalobuněčných karcinomů plic spolu s hodnocením molekulárních (genetických) a cytogenetických změn má zásadní význam při optimalizaci léčebné strategie. Vzhledem k rozšiřování terapeutických možností jsou však kladeny u nádorových onemocnění stále větší požadavky na počet hodnocených markerů včetně prediktorů, což ale může narážet na limity dané často malým množstvím nádorové tkáně, která je pro příslušná vyšetření k dispozici. V tomto kontextu jsou nezbytné přesné klinické údaje, které umožní cílenou indikaci případných imunohistochemických vyšetření již v rámci prvotní diagnózy (zejména s ohledem na případné další malignity, počet ložisek, další léze mimo plíce atd.). Klíčovým faktorem je tedy úzká multidisciplinární spolupráce a diagnostika plicních procesů by měla VŽDY být souhrnným dilem spolupracujícího pneumologa, radiologa a patologa.

e-mail: kristyna.nemejcova@vfn.cz

STRATEGIE LÉČBY METASTATICKÉHO NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC S ŘÍDICÍ MUTACÍ

M. PEŠEK

Klinika pneumologie a ftizeologie FN Plzeň

Klíčová slova: nemalobuněčné karcinomy s řídicí mutací, léčba, cílené inhibitory tyrozinkinázy

Autor prezentuje v přehledném sdělení současné možnosti léčby nemocných s malobuněčnými karcinomy plic s řídicími mutacemi. Objevy řídicích mutací u metastatických nemalobuněčných karcinomů plic vedly ke změně léčebné strategie s využitím cílených inhibitorů tyrozinkinázy.

V současné době tato léčba přichází v úvahu u nemocných s mutacemi genu EGFR, translokacemi genu EML-4 ALK a translokacemi genu ROS1. Zmiňované řídicí muta-



ce jsou nejčastěji zjišťovány u neskvamózních NSCLC, základem pro indikaci příslušných genetických vyšetření je precizní histologická diagnostika včetně potvrzení typu nádoru imunohistochemickými vyšetřeními.

U nemocných se senzitivními mutacemi genu EGFR přicházejí v úvahu v první linii systémové terapie inhibitory tyrozinkinázy EGFR preparáty gefitinib, erlotinib a afatinib. Pouze erlotinib má však schválenou úhradu i na vyšších liniích léčby. U translokací genů EML-4 ALK přichází v úvahu preparát krizotinib, v České republice zatím není hrazen v první léčebné linii. Tentýž preparát, který má doloženou velmi dobrou účinnost u nemocných, jejichž nádory obsahují translokaci genu ROS1, je v současnosti hrazen po schválení indikace revizním lékařem jako léčba II. či III. linie.

U většiny nemocných léčených cílenými inhibitory tyrozinkinázy dojde po předchozí remisi či stabilizaci onemocnění k progresi nádoru, která je důsledkem klonální selekce buněk s mutacemi, které jsou příčinou rezistence k původní terapii. Rezistence k inhibitorům tyrozinkinázy EGFR bývá podmíněna přibližně u 50 % nemocných přítomností sekundární EGFR mutace na exonu 20 T790M. Průkaz této mutace zakládá indikaci léčby inhibitorem EGFR 3. generace osimertinibem. U nemocných s translokacemi genu EML-4 ALK přichází po selhání léčby inhibitorem ALK I. generace krizotinibem možnost podání inhibitoru ALK generace II. – ceritinib.

Průkaz rezistentních mutací v době relapsu nádorových onemocnění nemocných s mutacemi EGFR je pro léčbu inhibitorem vyšší generace nezbytný. Kromě rebiopsií nádorů přicházejí v úvahu i tzv. tekuté biopsie s vyšetřením nádorové DNA v periferní krvi.

e-mail: Pesek@fnplzen.cz

NOVÉ MOŽNOSTI LÉČBY MALOBUNĚČNÝCH KARCINOMŮ PLIC

L. PETRUŽELKA

Onkologická klinika 1. LF UK a ÚVN, ÚRO NNB Praha

Klíčová slova: malobuněčný karcinom plic, nové možnosti léčby, klinické studie

U malobuněčných karcinomů plic (SCLC) se po letech bez jakýchkoliv náznaků nových možností objevují nové záblesky možného zlepšení. Jedná se o především o imunokonjugát Rovalpituzumab Tesirine a inhibitory kont-

rolních bodů imunitní reakce. Rovalpituzumab tesirine (Rova-T) – protilátkový konjugát cílený na DLL3 u recidivujících nebo refrakterních malobuněčných plicních karcinomů. DLL3 (delta-like protein 3) je liganda aktivní v hedgehog notch signální cestě. DLL3 je zvýšeně exprimována až u 70 % SCLC. V přednášce bude představen souhrn výsledků klinických studií.

Inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce se ukazují jako perspektivní možnost léčby SCLC. Výsledky monoterapie pembrolizumabem byly prezentovány v rámci studie fáze Ib KEYNOTE 028 v roce 2015. Na konferencích ASCO 2016 a WLC 2016 byly představeny výsledky kombinace inhibitorů kontrolních bodů imunitní reakce. Kombinované podání nivolumabu a ipilimumabu je účinnou léčebnou možností v léčbě SCLC při progresi na předchozí chemoterapii. V klinické studii fáze I/II CheckMate 032 byla hodnocena aktivita a bezpečnost kombinace nivolumabu a ipilimumabu u 216 progredujících nemocných. Byl použit nivolumab jako monoterapie nebo dvě dávkově rozdílné kombinace nivolumabu a ipilimumabu. U nemocných léčených nivolumabem byla zaznamenána léčebná odpověď u 10 % nemocných, při kombinované léčbě až u 20 %. U 16 nemocných trvala léčebná odpověď déle než 6 měsíců. Unikátním slibným výsledkem je 30 % 2leté přežití. Léčba byla poměrně dobře tolerována, u 13 a 30 % nemocných léčených nivolumabem nebo kombinací byly zaznamenány nežádoucí účinky vyššího stupně. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla alterace pankreatických enzymů, průjemy, dušnost a plicní záněty. Na základě výsledků byly iniciovány dvě studie fáze III (Antonia SJ, et al. Lancet Oncol 2016; 17: p. 883–895).

e-mail: lubos.petruselka@vfn.cz

SKRÍNINK PLICNÍ RAKOVINY, NOVINKY V DIAGNOSTICE ČASNÝCH STADIÍ PLICNÍ RAKOVINY

J. VOTRUBA

1. klinika TRN, VFN a 1 LF UK, Praha

Klíčová slova: skrínink, plicní rakovina, multidisciplinární centra

V roce 2011 byla ukončena studie NLST (National Lung Screening Trial – USA), která na celkově 53 456 probandech s vysokou zátěží kouřením (aktivní a bývalí kuřáci 55–74 let, 30 pack/years, zařazení 2002–2004) srovnávala



efektivitu skríninku pomocí nízkodávkovaného CT hrudníku proti skiagramu hrudníku v 0,1 a 2 letech. Výsledkem bylo snížení mortality na bronchogenní karcinom u skupiny skrínované pomocí CT o 20,3% (354 úmrtí vs. 442 úmrtí). Ještě významnější je však snížení celkové mortality o 8% u skupiny pacientů skrínovaných pomocí CT hrudníku. Na základě výsledků této studie byl ve spojených státech zaveden a pojišťovny propálen plošný skrínink rizikových pacientů od konce roku 2014. V Evropě stále čekáme na výsledky menší studie Nelson. Mimo jasné pozitivních výsledků však skrínink přináší i řadu problémů, které popíšeme v naší prezentaci. V poslední době proto hledáme nové metody zužování skríninkové skupiny a evaluace CT zobrazení, které sníží nežádoucí efekty skríninku. Jako nejnadějnější z nich se jeví zužování skríninkové skupiny pomocí analýzy vydechaného vzduchu, automatického analyzátoru sputa, či spirometrického vyšetření. Existují již také metody, které dokáží vcelku dobře definovat riziko rekurence plicní rakoviny na základě molekulární biologie.

Podle současných doporučení Evropské Respirační Společnosti a Evropské společnosti pro Radiologii je by měl skrínink plicní rakoviny probíhat v komplexních, longitudinálních programech se zajištěnou kontrolou kvality a to pouze v multidisciplinárních centrech, vybavených pro práci s nízkodávkovaným CT, počítačovým hodnocením plicních uzlů a schopných pracovat s pacienty s pozitivními výsledky skríninku. Toto doporučení se však neomezuje jen na klinické zkoušky, ale je již pro běžnou klinickou praxi. Pro správné rozhodování o jednotlivých případech je pak nezbytná existence multidisciplinárních týmů. V přednášce popíšeme i nové možnosti snižování radiační zátěže (ultra-low dose CT) a uvedeme výsledky pankanadské studie skríninku pomocí CT a autofluorescenční bronchoskopie. Prezentujeme i některé moderní metody endobronchiální diagnostiky, které mohou mít vliv na sledování a management časných stadií plicní rakoviny.

e-mail: jiri.votruba@vfn.cz

MOŽNOSTI LÉČBY ČASNÝCH STADIÍ NSCLC

M. ZEMANOVÁ

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Klíčová slova: nemalobuněčný plicní karcinom, operace, chemoterapie, chemoradioterapie, radioterapie

Úvod

Bronchogenní karcinom je v ČR příčinou téměř 5 a půl tisíce úmrtí ročně. Nemalobuněčný karcinom (NSCLC) tvoří většinu 80–85% všech plicních tumorů a přibližně 46% těchto pacientů má v době diagnózy onemocnění ve stadiu I–III, řešitelné s potenciálně kurativním léčebným záměrem. Pětileté přežívání je v případě **radikální** léčby přibližně 60% u stadia I, 40% u stadia II, 20% u stadia III.

Stadium I a II

Pro nemocné s operabilními nádory ve stadiu I a II je základním léčebným krokem resekcí výkon. Samostatná léčba zářením ve stadiu I je vyhrazena pro nemocné, kteří chirurgický výkon nemohou podstoupit pro riziko operace při přidružených onemocněních, nebo jej odmítnou. Léčbou volby je v tomto případě stereotaktická radioterapie (stereotactic ablative radiotherapy, SABR; synonymem je stereotactic body radiationtherapy, SBRT), která dosahuje lokální kontroly po třech letech 90–95% a tříletého přežití více než 70%. Tyto výsledky jsou srovnatelné s chirurgickými a v současné době probíhá porovnání účinnosti a bezpečnosti operace oproti SABR v randomizovaných studiích u operabilních nemocných stadia I. Pro interně inoperabilní nemocné ve stadiu II se doporučuje konkomitantní chemoradioterapie.

Pooperační chemoterapie nemocných s NSCLC stadia I – IIIA

Adjuvantní chemoterapie (CHT) je od roku 2005 standardní léčbou po operaci ve stadiu II a III, prospěch ve stadiu Ib je kontroverzní, u stadia Ia není CHT indikována. CHT prodlužuje pětileté přežití o 5–10%. Nejvíce dat v randomizovaných studiích má kombinace cisplatin s vinorelbinem, byly použity také starší kombinace cisplatin s etoposidem a s vinblastinem. Nepřímé důkazy dovolují indikaci cisplatin s docetaxelem nebo gemcitabinem a v případě adenokarcinomu lze použít také dublet cisplatin plus pemetrexed. Užití karboplatiny v adjuvantním podání je kontroverzní, žádná kombinace s karboplatinou nemá pozitivní randomizovaná data, ať již benefit oproti samotné operaci, nebo průkaz noninferiority ve srovnání s cisplatinou. V klinické praxi ovšem karboplatina nahrazuje cisplatinu poměrně často, a to vzhledem k lepší toleranci a klinickému stavu nemocných po plicní resekcii. Retrospektivní i nerandomizovaná prospektivní data naznačují, že léčebný efekt je zachován.



Stadium III

Léčba nemocných v tomto stadiu představuje závažný medicínský problém. Těž po radikální léčbě jsou velmi časté jak lokální recidivy, tak vzdálené metastázy, a 5leté přežití je zaznamenáno u méně než 20 % pacientů. Léčebný postup u lokálně pokročilého NSCLC přitom představuje široké spektrum různých kombinací známých léčebných modalit: operace, chemoterapie a radioterapie (RT) v různé sekvenci a načasování. Volba konkrétního postupu přitom nezávisí jen na aktuálním stavu pacienta, ale může se lišit v jednotlivých centrech podle lokálních standardů, vybavení, zdrojů a zkušeností.

Stadium III – operabilní

Stadium III je již řadu let rozdělováno na klinické stadium IIIA a IIIB. **Léčba stadia IIIA je jednou z nejvíce kontroverzních oblastí v léčbě plicní rakoviny.** Toto stadium je považováno za chirurgicky resekabilní, ale pro volbu léčebného postupu a jeho výsledku je ve hře několik důležitých faktorů, v první řadě rozsah vlastního nádorového onemocnění.

T stadium

Stadia T1–T3 jsou zpravidla chirurgicky resekabilní. Stadium T4, které představuje velmi heterogenní skupinu s invazí do mediastina, srdce, velkých cév, jícnu, obratle, nervus recurrens, trachey nebo kariny, znamenalo podle předchozího 5. a 6. vydání TNM klasifikace inoperabilní nález. V době platnosti této klasifikace proběhlo několik klinických studií s indukční chemoradioterapií (CRT) následovaných operací, které zařazovaly také pacienty ve stadiu IIIB. Retrospektivní analýza těchto studií, zejména studie SWOG 8805 (Southwest Oncology Group) zjistila, že pacienti s operabilním stadiem IIIB mají podobné výsledky jako ti ve stadiu IIIA. Také to přispělo k tomu, že v posledním užívaném 7. vydání TNM klasifikace platném od r. 2011 došlo u dříve tradičně inoperabilních podskupin T4N0 a T4N1 k přesunu z klinického stadia IIIB do IIIA, aniž by ovšem ze samotného označení T4 bylo zřejmé, kdy jde o operabilní a kdy o neresekabilní nádor. Toto rozlišení zajistí jen **přítomnost hrudního chirurga, jehož hlavním oborem je operativa plicních nádorů**, a zkušeného radiodiagnostika při jednání **multidisciplinárního týmu**, jehož dalšími členy jsou klinický a radiační onkolog, pneumolog, patolog, popřípadě další specialisté (nutricionista, psycholog, apod.). **Pokud takový chirurg není dostupný, neměla by být operace nabízena jako součást multimodálního postupu.** Rozhodování podle současné TNM klasifikace ještě

komplikuje okolnost, že jako T4 se označuje též nález dalšího ložiska/ložisek v jiném laloku stejné strany, což je většinou diseminované onemocnění z onkologického hlediska, které ale může být v tomto případě operabilní pomocí pneumonektomie. Situace se s přijetím nového 8. vydání TNM klasifikace v tomto bodu nijak nemění.

N stadium

Histopatologická pozitivita stejnostranných mediastinálních uzlin, tedy N2 stadium, je signálem špatné prognózy, pravděpodobné vzdálené diseminace a tedy onkologické inoperability, operace není v tomto případě doporučována jako primární postup a je přínos operace je v podstatě otázkou. Žádná randomizovaná studie totiž dosud neprokázala u stadia IIIA-N2 prospěch operace oproti alternativní konzervativní léčbě, ať už se jednalo o porovnání operace s radioterapií po indukční chemoterapii, nebo samostatné konkomitantní chemoradioterapie (konkom CRT) s předoperační konkom CRT. Užitek operace ve stadiu IIIA-N2 včetně pneumonektomie naopak prokazuje retrospektivní analýza.

Předoperační léčba

Pro předoperační léčbu platí, že nejdůležitější prognostické faktory sdružené s prodloužením života jsou downstaging v primárním nádoru i v mediastinálních uzlinách a provedení kompletní radikální (R0) resekce a naopak: hlavními rizikovými faktory recidivy a úmrtí jsou R1/R2 resekce, N2+ uzliny a pozitivní mediastinální uzlina prorrůstající pouzdro, což značí vždy neradikální R1 resekci. Jiné práce prokazují, že hlavní negativní prognostický faktor v chirurgických souborech je víceetážové „bulky“ N2 postižení současně s pokročilým T3 primárním nádorem. Při tomto rozsahu onemocnění bylo zjištěno 35–50 % R1-2 resekcí s 5letým přežitím 10–15 %.

V případě operabilního stadia IIIA je prokazatelné, že přežití zlepšuje CHT, ať již podávaná předoperačně, nebo pooperačně, měla by tedy být indikována vždy v kombinaci s alespoň jednou lokoregionální modalitou – operací nebo radioterapií. Předoperační CHT byla oblíbenou modalitou od 90. let minulého století na základě prvních randomizovaných studií také proto, že adjuvantní CHT tehdy nebyla podávána pro chybějící důkazy o účinnosti. Od roku 2005 je však pooperační CHT standardem a velké randomizované studie předoperační CHT vs. operace musely být ukončeny pro etický konflikt, jejich výsledky, i když někdy byly pozitivní, nedosáhly statistické síly důkazu. Prospěch předoperační CHT potvrzuje aktuální metaanalýza. Porov-



nání předoperační CHT, pooperační CHTa operace samotné bylo provedeno v jediné randomizované studii, ve které byla hlavním ukazatelem výsledku doba do progresu, a rozdíl zde byly statisticky nevýznamné.

Užitečnost léčby tzv. multimodálním nebo trimodálním postupem, tedy chemoterapií, radioterapií i operací, je kontroverzní a tento postup jistě není vhodný ve všech případech.

Jednou možností je přidání radioterapie k chemoterapii předoperačně.

Porovnání předoperační CHT s předoperační konkom CRT nebo sekvenční CRT má poměrně málo publikovaných dat. Metaanalýza roku 2012, která prokazuje, že předoperační CRT **není** účinnější ve smyslu přežití než předoperační CHT, je založena na pouhém celkovém počtu 339 pacientů ze 7 studií, z nichž jen 4 byly randomizované a z nich 2 publikované pouze v abstraktu. Předoperační konkom CRT je hodná zejména u tumorů horního sulku (Pancoastův tumor). Toto doporučení je založeno vesměs na retrospektivních souborech nebo studiích fáze II, kde však bylo po předoperační konkom CRT dosaženo 70–80 % R0 resekci, 30 % histopatologické kompletní remise (pCR) a 5letého přežití 40–50 % s minimálním počtem lokálních recidiv. Stanovení resektability pro trimodální protokol léčby má být vždy provedeno ještě před zahájením jakékoli první terapie. Argumentem pro užití předoperační konkom CRT oproti CHT samotné může být hlavně významně vyšší pravděpodobnost negativizace mediastinálních uzlin (35 % po CHT vs. 65 % po CHRT) a vyšší četnost R0 resekci, chybí ale důkaz o vlivu na celkové přežití.

Důležitou otázkou je, zda zlepši výsledky provedení operace po chemoradioterapii.

V tomto ohledu je nejznámější randomizovaná studie fáze III u nemocných s NSCLC stadia IIIA s morfologicky ověřenou mediastinální lymfadenopatií N2+, týkající se předoperační konkom CRT a následné resekce ve srovnání s konkom CRT samostatnou. Tato studie prokázala prospěch multimodální léčby včetně operace jen u podskupiny pacientů, kteří podstoupili lobektomii, celkově se přežití v operované i neoperované skupině nelišilo. Za zhoršení výsledků chirurgicky řešené skupiny může nejspíše vysoká pooperační úmrtnost nemocných po pneumonektomiích (26 %!), což je v této studii pokládáno za důsledek operací mimo specializovaná centra hrudní chirurgie, spíše než za riziko vlastní předoperač-

ní CRT. Doba do progresu byla u operovaných pacientů delší, než v případě samostatné konkom CRT. V loňském roce byla publikována podobně navržená studie ESPATUE, i v ní bylo přežití v operované i neoperované skupině bez rozdílu.

Pooperační terapie

Již bylo řečeno, že adjuvantní chemoterapie je indikována ve stadiu IIIA, a to vždy, pokud nebyla podávána předoperačně. Jak je to s pooperační radioterapií?

Ozařování po radikální resekci plicního nádoru zhoršuje přežití léčených nemocných (absolutní snížení dvouletého přežití o 7 %). Tento negativní vliv záření je nejvíce vyznačen ve stadiích I a II a při uzlinovém stavu N0 a N1. Ozařování nemocných s postižením N2 je také kontroverzní, ale uvedená metaanalýza zahrnující data ze starších studií (v nichž nebyly použity moderní plánovací a ozařovací techniky) prokazuje v případě pooperačního ozaření (PORT) ve stadiu N2+ prodloužení doby do progresu, ale nikoli celkového přežití. Novější analýza databáze SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) již prokázala prodloužení přežití při podání PORT u stadia N2+, a lze je tedy doporučit. Optimální sekvence PORT nebyla stanovena – většinou se zařazuje až po adjuvantní CHT. U pacientů v dobrém stavu lze indikovat i pooperační konkom CRT, byla prokázána bezpečnost takového postupu. V případě neradikálního výkonu (R1 nebo R2 resekce) je pooperační konkom CRT standardem u pacientů v dobrém celkovém stavu. Příjatečnou formou multimodálního postupu ve stadiu IIIA je také předoperační CHT a pooperační RT, pokud operace prokázala přetrvávající postižení mediastinálních uzlin.

Léčba nemocných s inoperabilním lokálně pokročilým onemocněním

Základní léčebnou modalitou v tomto stadiu je stále RT. Jak prokázala metaanalýza v BMJ z roku 1995, přidání sekvenční CHT k radikální RT prodloužuje přežití. V současné době volíme u nemocných v dobrém celkovém stavu s primárně inoperabilním nádorem jako standardní postup konkom CRT, která je účinnější než RT samotná nebo než sekvenční CRT. Dosud však není definován optimální léčebný režim a je nastolena celá řada otázek, týkajících se kombinace a dávek použitých cytostatik, délky terapie, dávek a frakcionace RT a načasování obou modalit.

Dávka radioterapie

Obvyklou dávkou RT je normofrakcionace 60–66 Gy/30 až



33 frakcí/1 x denně. Výhodou jsou technické inovace (intensity modulated radiotherapy – IMRT, image guided radiotherapy – IGRT), umožňující přesnější zacílení svazků záření, kompenzaci dýchacích pohybů a tím snížení zátěže zdravých tkání hrudníku, zejména plic a srdce. Užití těchto moderních metod by mohlo vést k bezpečnější eskalaci dávky a tím ke zvýšení účinnosti, jak nasvědčovaly retrospektivní nebo nerandomizované studie. Výsledky studie s eskalací dávky z 60 Gy (standard dose – SD) na 74 Gy (high dose – HD) byly poprvé prezentovány v roce 2014 na ASCO konferenci a v plném znění publikovány krátce po té. Bylo prokázáno horší celkové přežití v rameni s vysokou dávkou (medián přežití SD vs. HD: 28,7 vs. 19,5 měsíce, $p = 0,0007$), přičemž četnost příčin úmrtí byla v obou ramenech shodná – nádor plic (72,2 vs. 73,5%; $p = 0,84$). Dřívější úmrtí se přičítá toxicitě vyšší dávky, ale není vůbec zřejmé, proč je vyšší dávka spojena i s horší lokální kontrolou – četnost lokální progresy po 18 měsících sledování byla 25,1 vs. 34,3% pro SD a HD pacienty ($p = 0,03$). Na základě výsledků této studie se nyní nedoporučuje eskalace dávky při konkom CRT nad 66 (70) Gy mimo kontrolované klinické studie.

Pozměněná frakcionace

Hyperfrakcionace v dávce 1,2–1,5 Gy většinou 2 x denně by měla zvýšit účinnost léčby a omezit pozdní toxicitu, metaanalýza provedených studií dokladuje zlepšení 5letého přežití o 2,5% ve srovnání s normofrakcionací za cenu zvýšené akutní toxicity zejména v oblasti jícnu a nejlepší účinnosti v případě podání indukční CHT. Problémem je také organizace léčby – pacient, čekající na druhou denní dávku minimálně 5–6 hodin, musí být hospitalizován, při větším počtu takto léčených se výrazně zvyšuje cena léčby a klesá kapacitní „prostupnost“ ozařovače.

Hypofrakcionace s navýšením celkové dávky a zkrácením ozařovací doby je slibný model narážející hlavně na toleranci zdravých tkání. Prospěch již byl ověřen v podobě stereotaktické radioterapie (viz RT časných stadií), u stadia III probíhají klinické studie v kombinaci s chemoterapií.

Složení, délka a načasování chemoterapie

Jak bylo zjištěno, jako vedlejší produkt studie START jsou nejčastěji používány severoamerické kombinace cisplatina + etoposid (SWOG protokol) nebo karboplatina + paklitaxel (LAMP). V jižní, střední a východní Evropě

je oblíbená kombinace cisplatina + vinorelbin, zřejmě proto, že publikované studie pocházejí z ČR a Francie. Japonci se s oblibou přiklánějí k volbě cisplatina + docetaxel. V přímém srovnání byla prokázána rovnocenná účinnost dubletů cisplatiny s paklitaxelem, vinorelbinem a gemcitabinem. V poslední době se k možným režimům pro konkom CRT zařadila kombinace cisplatina plus pemetrexed, která ve srovnání se SWOG protokolem cisplatina plus etoposid u adenokarcinomů měla srovnatelnou účinnost a nižší toxicitu.

Jednou z řešených otázek v užití konkom CHRT je, zda je účinnější zařadit RT na samý začátek léčby, nebo až po několika cyklech indukční CHT. Jednoznačnou odpověď zatím klinický výzkum nepodává, i když některé prezentované studie svědčí ve prospěch časného zahájení RT, podobně jako se osvědčilo v případě malobuněčného karcinomu. Je možné také podání 2 cyklů indukční CHT a následné konkom CRT, nicméně prospěch indukční nebo konsolidační CHT před nebo po vlastní konkom CRT nebyl prokázán a 4 cykly se podávají spíše analogicky k adjuvantní chemoterapii pro větší pravděpodobnost redukce mikrometastáz. RT by měla být zahájena nejpozději po druhém cyklu CHT, jinak hrozí u části pacientů nereagujících na chemoterapii progresy znemožňující radikální ozáření.

Konkom CRT u rizikových nemocných

Nemocní s horším výkonnostním stavem nebo více než jednou významnou komorbiditou podstupují většinou sekvenční chemoterapii s radioterapií, nebo paliativní terapii (samostatná RT či samostatná CHT), popřípadě jsou léčeni symptomatically. Prospěšnost konkom CRT, byť podávané s paliativním záměrem, byla prokázána randomizovanou studií u rizikových pacientů (velikost nádoru, úbytek hmotnosti, PS2), kteří byli kontraindikováni k léčbě zářením v radikální dávce.

Závěr

Ve stadiu IB a II je vhodná pooperační chemoterapie. Léčbou volby v inoperabilním stadiu I je stereotaktická radioterapie, v inoperabilním stadiu II konkomitantní chemoradioterapie. Pro volbu konkrétního léčebného postupu u pacientů ve stadiu III je rozhodující shoda na řešení v multidisciplinárním týmu. Primární chirurgický výkon má mít přednost, jen pokud je reálná šance na R0 resekci. V opačném případě u „fit“ pacientů je nejvhodnější předoperační/definitivní konkomitantní chemoradioterapie, samostatná chemoterapie spíše tehdy



pokud nehrozí v případě dysefektu ztráta resekability. Adjuvantní chemoterapie je ve stadiu III indikována, pokud nebyla podána předoperačně, pooperační ozáření je vhodné v případě metastáz v mediastinálních uzlinách. U inoperabilního stadia III je léčbou volby konkomitantní chemoradioterapie, s vědomím, že její prospěch byl prokázán i s neradikální dávkou záření u rizikových nemocných jako paliativní postup.

e-mail: milada.zemanova@vfn.cz

MELANOM

ATYPICKÉ MELANOCYTÁRNÍ LÉZE V AMBULANCI A POD MIKROSKOPEM

M. DŮRA

Dermatovenerologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Klíčová slova: melanocytární léze, syntéza anamnestických údajů

Atypické melanocytární léze, jejich diagnostika a terapie, tvoří nedílnou součást dermatologické praxe. Obrovská plasticita melanocytárních buněk je zodpovědná za fakt, že léze z nich pocházející vykazují benigní, maligní či nejistou biologickou povahu, kdy není možno s určitostí rozhodnout o chování léze. Jedná se tedy o kontinuum, kdy bílá a černá tvoří pouze extrémy na obou stranách spektra a zbytek lézí spadá do určitého odstínu šedé. Vedle novotvarů nejisté biologické povahy jsou do skupiny atypických melanocytárních lézí zařazeny též pigmentové projevy, které svým histologickým obrazem napodobují protějšek z opačného konce spektra (tedy névy napodobující melanomy a naopak). V takovýchto případech je nezbytná klinicko patologická korelace – syntéza anamnestických údajů, objektivního nálezu včetně dermatoskopie a histologického obrazu. V některých případech může být nápomocná molekulárně genetická analýza.

Úzká spolupráce dermatologa, patologa a pacienta je klíčem ke správnému určení melanocytární léze a adekvátní terapii.

e-mail: miroslav.dura@vfn.cz

NAHRADÍ ANTI PD-1 PROTILÁTKY IPILIMUMAB V LÉČBĚ METASTAZUJÍCÍHO MELANOMU?

I. KRAJSOVÁ

Kožní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Ipilimumab (Yervoy), jako první lék v historii léčby melanomu, prokázal významné prodloužení celkového přežívání pacientů a zahájil novou éru v léčbě metastazujícího melanomu. Dominantním znakem jeho účinnosti byla dlouhá doba trvání léčebných odpovědí dosahovaná asi u 15–20 % pacientů. Prodloužené sledování nemocných napříč klinickými studii v rámci specifických léčebných programů i v klinické praxi následně ukázalo, že odpověď na léčbu ipilimumabem přetrvává i po ukončení jeho podávání a že okolo třetího roku od zahájení léčby dochází ke stabilizaci celkového přežívání (OS) nemocných. Pacienti, přežívající po imunoterapii ipilimumabem 3 roky, mají velikou šanci na další mnohaleté přežití. Úspěch ipilimumabu významně pomohl rozvoji dalších imunoterapeutických postupů, využívajících inhibice kontrolních bodů imunity, a to zejména blokady receptoru PD-1 (programmed death-1). PD-1 je negativní regulátor aktivity T-lymfocytů omezující jejich efektorovou funkci ve tkáních a nádorech. Inhibiční účinek PD-1 se projevuje po vazbě s ligandy PD-L1 (programmed death-ligand 1) a PD-L2 (programmed death-ligand 2), které mohou být exprimovány přímo nádorovými buňkami. Znemožnění tohoto spojení zablokováním PD-1 či PD-L1 udržuje T-lymfocyty aktivní a umožňuje spuštění protinádorové imunitní reakce. Publikované výsledky klinických studií s monoklonálními protilátkami proti PD-1 receptoru, nivolumabem a pembrolizumabem v terapii melanomu i dalších solidních nádorů potvrdily vysoké procento léčebných odpovědí, dlouhou dobu jejich trvání, nízkou toxicitu léčby a účinnost u různých typů nádorů. Tato pozorování dokonce vedla k označení protilátek proti PD-1/PD-L1 jako léky roku 2013. Účinnost anti PD-1 monoklonálních protilátek, nivolumabu i pembrolizumabu byla v randomizovaných klinických studiích porovnávána s chemoterapií i s léčbou ipilimumabem. Obě vyvolávají vyšší četnost léčebných odpovědí, prodlužují dobu do progresu (PFS progression free survival) proti chemoterapii i proti ipilimumabu a významně prodlužují celkové přežívání (OS overall survival) pacientů proti chemoterapii. Ve srovnání s ipilimumabem mají významně nižší toxicitu. V současné době je tak jistě můžeme považovat za nástupce ipilimumabu v imunoterapii metastazujícího melanomu.



Další uplatnění ipilimumabu tak bude zejména v kombinované léčbě s anti PD-1 protilátkami u zvláště závažných a agresivních melanomů s negativní BRAF mutací.

e-mail: Ivana.Krajsova@vfn.cz

DLOUHODOBÉ PŘEŽITÍ PACIENTŮ S METASTAZUJÍCÍM MELANOMEM PŘI CÍLENÉ LÉČBĚ – UTOPIE NEBO REALITA?

R. LAKOMÝ¹, A. POPRACH¹, R. KOUKALOVÁ²

Masarykův onkologický ústav, Brno

¹ Klinika komplexní onkologické péče a LF MU Brno

² Oddělení nukleární medicíny a LF MU Brno

Klíčová slova: metastazující melanom, imunoterapie, BRAF a MEK inhibitory

Úvod

Léčba pokročilého maligního melanomu zaznamenala v posledních letech výrazných změn. Paliativní chemoterapie se dostala do pozadí a standardní léčbou se stala moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory a u pacientů s mutací onkogenu BRAF V600 cílená léčba s BRAF inhibitory (BRAFi). Výhodou cílené léčby s BRAFi je především vysoká četnost léčebných odpovědí a rychlý nástup účinku. Nevýhodou je častý vývoj rezistence (medián 6–7 měsíců), nejčastěji reaktivací MAPK signální dráhy nebo aktivací paralelní dráhy (např. PI3K-AKT-mTOR dráha). Jednou z možností, jak oddálit rezistenci k BRAFi v monoterapii, je kombinovaná léčba. Nejlepší výsledky zatím přinesla duální blokáda MAPK signální dráhy pomocí kombinace BRAF a MEK inhibitoru. Touto kombinací dosáhneme vyšší četnosti léčebných odpovědí a prodloužení parametrů přežití ve srovnání se samotným BRAF nebo MEK inhibitorem (MEKi). Navíc přidáním MEKi zablokujeme paradoxní aktivaci MAPK dráhy v keratocytech, čímž podstatně snížíme výskyt proliferujících kožních lézí (hyperkeratózy, keratoakantomu a SCC). Dle randomizovaných klinických studií 3. fáze srovnávající kombinaci BRAFi a MEKi versus BRAFi v monoterapii (studie COMBI-d, COMBI-v, coBRIM) se četnost odpovědí u kombinace pohybuje kolem 70 % (kompletní remise kolem 15 %), čas bez progresu onemocnění (PFS) kolem 12 měsíců a medián celkového přežití (OS) kolem 26 měsíců. Dle posledních analýz 3letého přežití (PFS – progression free survival i OS – overall survi-

val) studie COMBI-v, prezentovaných na ESMO kongresu v Kodani v roce 2016, nejlepších výsledků dosahují pacienti vstupně s normální hladinou laktát dehydrogenázy a s postižením < 3 orgánů. U této skupiny lze očekávat 3letý PFS a OS u 40 a 70 % pacientů. Lepší parametry přežití mají samozřejmě pacienti, kteří dosáhnou kompletní remise (medián trvání CR cca 40 měsíců). S rostoucím počtem dlouhodobě žijících pacientů se v poslední době řeší také otázka možného přerušení léčby, zvláště u těch, kteří dosáhli kompletní remise. Zde je zatím onkologická veřejnost nejednotná pro obavy z možného relapsu onemocnění.

Cíl

Prezentace výsledků dlouhodobého přežití z nejvýznamnějších klinických studií s BRAF a MEK inhibitory. Prezentace vlastních zkušeností.

Závěr

Cílená léčba je dnes základní léčebnou modalitou u pacientů s mutací onkogenu BRAF V600. Kombinace BRAF a MEK inhibitoru bude brzy léčebným standardem. Dle výsledků 3letého přežití z velkých randomizovaných klinických studií je zřejmé, že i cílenou léčbou můžeme dosáhnout dlouhodobé kontroly onemocnění, zvláště u pacientů s méně pokročilým onemocněním (LDH v normě, postižení < 3 orgány). V budoucnu budeme řešit nejen otázky sekvencí a kombinací, ale také otázku přerušení léčby, zvláště u pacientů s dosaženou kompletní remisí.

e-mail: lakomy@mou.cz

KOMBINACE RADIOTERAPIE A IMUNOTERAPIE V LÉČBĚ MALIGNÍHO MELANOMU

M. VOŠMIK

Klinika onkologie a radiologie FN Hradec Králové

Klíčová slova: maligní melanom, radioterapie, imunoterapie

Maligní melanom je považován za radiorezistentní nádor. Přesto se výjimečně uplatňuje radioterapie i v kurativní indikaci primárního nádoru (lentigo maligna melanom, okulární melanomy). U slizničních melanomů, popřípadě při postižení spádových lymfatických uzlin, přestože se jedná o indikaci dosud kontroverzní, je možné aplikovat pooperační radioterapii. Naopak standardní součástí našich léčebných postupů je stereotaktická



kraniální, eventuálně extrakraniální, radioterapie či radiochirurgie pro metastatické onemocnění s limitovaným počtem metastáz.

V posledních letech nastal u metastatického maligního melanomu obrovský rozmach léčby imunologické. S jejím narůstajícím využíváním byl zvýšeně zaznamenáván i jev, který do té doby byl pozorován výjimečně – tzv. abskopální efekt radioterapie. Jde o odpověď na protinádorovou radioterapii, ovšem v oblastech vzdálených od ozařovaného ložiska. Jedná se tedy o systémový efekt léčebné modalit, od které čekáme pouze efekt lokální. Hlavním vysvětlením tohoto jevu je právě „nastartování“ systémové imunitní odpovědi pomocí radioterapie, a to díky uvolnění nádorových antigenů a jejich nabídnutí antigen prezentujícím buňkám. Díky imunologické léčbě je pak udržována aktivovaná imunitní odpověď.

e-mail: milan.vosmik@fnhk.cz

NÁDORY HLAVA A KRK

RADIOCHEMOTERAPIE NEBO RADIOBIOTERAPIE?

M. PÁLA

Ústav radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce
a 1. LF UK, Praha

Klíčová slova: nádory hlavy a krku, radiochemoterapie, radiobioterapie

Definitivní radiochemoterapie s cisplatinou je standardním léčebným postupem u pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. Vyšší účinnost radiochemoterapie ve srovnání se samostatnou radioterapií byla zhodnocena četnými metaanalýzami, a to včetně metaanalýzy MACH individuálních dat pacientů v téměř 100 randomizovaných klinických studiích. Definitivní radiobioterapie s cetuximabem prokázala v porovnání se samostatnou radioterapií vyšší účinnost v klinické studii III. fáze (n = 424), ve které kombinovaná léčba vedla k prodloužení mediánu celkového přežití z 29 na 49 měsíců.

Přímé prospektivní porovnání obou kombinovaných postupů dosud nebylo provedeno, metaanalýzy klinických studií ukazují na vyšší účinnost radiochemoterapie s cisplatinou za cenu vysoké časné a pozdní toxicity. Data,

kteřá by prokázala nižší radiační toxicitu radiobioterapie s cetuximabem oproti radiochemoterapii s cisplatinou, jsou nekonzistentní. Radioterapie v kombinaci současně s cisplatinou i cetuximabem (klinická studie III. fáze RTOG 0522) vedla ke zvýšení toxicity léčby bez zlepšení léčebných výsledků. Některá retrospektivní hodnocení naznačují vyšší účinnost radiobioterapie s cetuximabem u HPV asociovaných spinocelulárních karcinomů. V současné době probíhají randomizované klinické studie, které by měly tuto otázku zodpovědět.

e-mail: miloslav.pala@bulovka.cz

VÝZNAM LIDSKÝCH PAPILOMAVIRŮ U NÁDORŮ HLAVY A KRKU

E. ROTNÁGLOVÁ, J. KLOZAR, R. TACHEZY
Canadian Medical Care, Praha

Klíčová slova: HPV, nádory hlavy a krku

Vysoce rizikové typy lidských papilomavirů (HR HPV) jsou jasně prokázaným rizikovým faktorem dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku. HPV DNA je nejčastěji nalézána v karcinomech orofaryngu, zejména v oblasti patrových tonzil.

Obecně je profil pacientů s HPV pozitivními tumory odlišný od pacientů s nádory negativními. Skupina pozitivních pacientů je poněkud mladší a liší se v kuřáckých zvyklostech, konzumaci alkoholu a podle některých studií i v sexuálním chování.

Mnoho studií prokázalo lepší prognózu u pacientů s HPV asociovanými nádory. Zdá se, že HPV status je dokonce jako silnějším prognostickým faktorem než dosud běžně používané klinické ukazatele.

S klinickým významem HPV positivity stoupá význam markerů HPV infekce. Ty by měly spolehlivě určit aktivitu viru v nádoru a zároveň by měly být vhodné pro běžné klinické použití. Dobře dostupný marker je imunohistochemická pozitivita proteinu p16, pomocným ukazatelem může být i absence p53. Kombinace p16 positivity s detekcí HPV DNA ve tkáni nádoru je považována za metodu s dostatečnou senzitivitou i specificitou pro klinickou praxi. Optimálně dokumentuje transkripci viru přítomnost E6 nebo E7 mRNA ve tkáni tumoru, jejíž stanovení je však méně dostupné.



Jako klinicky dobře využitelné se jeví sérologické markery, z nichž nejlépe koreluje protilátka proti proteinu E6 a E7. HPV DNA lze detekovat i ve výpláších dutiny ústní. Z klinických odlišností vyplývají úvahy o modifikaci léčebné strategie pro pacienty s HPV pozitivními karcinomy – proběhla celá řada studií, týkajících se například záměny RT za CHRT, redukce dávky při RT, nebo specifické antivirové terapie.

Oproti všem těmto snahám zatím nebyla stanovena žádná léčebná doporučení pro pacienty s HPV pozitivními karcinomy hlavy a krku.

e-mail: cmc@cmcpraha.cz

MOŽNOSTI IMUNOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDORŮ HLAVY A KRKU

M. VOŠMIK

Klinika onkologie a radiologie FN Hradec Králové

Klíčová slova: nádory hlavy a krku, imunoterapie, studie

Podobně jako u jiných diagnóz, také dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku se staly diagnózou, kde získává svou úlohu moderní imunoterapie na principu protilátek blokujících útlum imunitní odpovědi v imunologických kontrolních bodech. Do současnosti již dvě studie prokázaly účinnost anti-PD-1 ve druhé linii rekurentního anebo metastatického karcinomu hlavy a krku po selhání chemoterapie na bázi platinového derivátu.

Ve studii Keynote 012 bylo zahrnuto 192 pacientů léčebných pembrolizumabem, celková odpověď na léčbu byla 17,7% (21,9% u HPV pozitivních a 15,9% u HPV negativních nádorů), medián celkového přežití byl 8,5 měsíce.

Studie CheckMate 141 byla randomizovanou studií fáze III, která porovnávala léčbu nivolumabem s léčbou zvolenou investigátorem (metotrexát, docetaxel nebo cetuximab v monoterapii). Ve studii, do které bylo zařazeno 361 pacientů v poměru 2 : 1, bylo v rameni s nivolumabem statisticky signifikantně prodlouženo celkové přežití. Medián celkového přežití se prodloužil z 5,1 měsíce na 7,5 měsíce a 1leté přežití se zvýšilo z 16,6 na 36,0%. Studie CheckMate je první studií fáze 3, která prokázala prodloužení přežití u pacientů léčených paliativní systémovou léčbou ve druhé linii (a druhou studií fáze 3

celkově) u rekurentních a metastatických dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku.

Výsledky uvedených studií byly podnětem pro americkou FDA, aby schválila pembrolizumab i nivolumab pro léčbu rekurentních a metastatických dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku ve druhé linii. V Evropě ovšem dosud tato léčba schválená není.

V současné době probíhají studie s anti-PD-1 v první linii rekurentních/metastatických nádorů hlavy a krku a jsou zahajovány i studie v kombinaci s radioterapií a operačním výkonem v kurativních indikacích u pacientů s vysokým rizikem relapsu.

Lze očekávat, že i pro nádory hlavy a krku bude v budoucnu imunologická léčba patřit mezi standardní léčebné postupy.

e-mail: milan.vosmik@fnhk.cz

PARALELNÍ SEKCE

105

EPIDEMIOLOGIE NÁDORŮ SLINIVKY BŘIŠNÍ – 10 LET MEZINÁRODNÍ SPOLUPRÁCE

I. HOLCÁTOVÁ

Ústav veřejného zdravotnictví a preventivního lékařství
2. LF UK a Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK, Praha

Klíčová slova: pankreas, epidemiologie, konsorcium PANCA

Úvod

Karcinom slinivky břišní z hlediska incidence jistě nepatří k nejčastějším nádorům, z hlediska mortality se však řadí k nejvýznamnějším na světě (9. pozice), především díky špatné prognóze, což je důsledek pozdního zachytu.

Z hlediska epidemiologického nejen že neznáme žádnou primární prevenci, fakticky neznáme ani žádnou spolehlivou sekundární prevenci a diagnostické možnosti jsou omezené, alespoň v časně fázi onemocnění.

Na našem pracovišti jsme se začali zabývat nádory pankreatu na konci roku 2006, na podnět IARC. S touto agenturou jsme v té době spolupracovali na několika meziná-



rodních projektech, proto nás vyzvali ke kooperaci při plánování další studie. Původní studie vznikla jako pilotní projekt pro plánovanou mezinárodní multicentrickou studii. Vzhledem k relativně nízkému počtu případů onemocnění nakonec tato studie nebyla realizována, my jsme však pokračovali ve sběru informací, projekt byl podpořen i grantovými prostředky.

Výsledky a závěr

Bohužel, výsledky studií, které hledají rizikové faktory nádorů slinivky břišní, zatím nikde ve světě nejsou příliš úspěšné. Kromě geneticky podmíněných nádorů, které jsou součástí hereditárních syndromů, se stále diskutují „obecné“ rizikové faktory, jakými jsou kouření, pravděpodobně alkohol a chronická pankreatitida, žádný však není nijak přesvědčivý, respektive žádný z nich nevyvětluje, proč je Česká republika stále na prvním místě na světě, co se týče incidence tohoto nádoru.

V našem souboru je více než 800 případů nádorů slinivky břišní. Jsme zapojeni v mezinárodním konsorciu PANC4, které sdružuje studie případů a kontrol nádorů slinivky břišní z celého světa a vzniklo z podnětu Mayo Clinic. Publikovali jsme naše výsledky v renomovaných časopisech samostatně i jako součást publikačních aktivit PANC4.

e-mail: Ivana.Holcatova@lfmotol.cuni.cz

METODIKA HODNOCENÍ ODPOVĚDI ONKOLOGICKÉ LÉČBY RECIST 1.1 A JEJÍ ÚSKALÍ

Š. HOUDEK, B. MÍKOVÁ

Nemocnice Na Homolce, Praha

Klíčová slova: zobrazovací metody, hodnocení léčby, RECIST kritéria

Úvod

Zobrazovací metody hrají, a i do budoucna jistě budou hrát, krucíální roli v hodnocení odpovědi na onkologickou léčbu. Úzká spolupráce onkologa s radiologem je tak v kombinaci s metodikou dobře použitelnou v praxi nezbytná. V současnosti existuje množství „odpověď hodnocících systémů“. Nejpoužívanějším z nich je revidovaná verze systému RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) s označením RECIST 1.1. Tento systém nachází uplatnění nejen v klinických studiích, ale je také

čím dál tím častěji vyžadován pojišťovny jako jedno z kritérií pro poskytování biologické léčby. Například kategorie odpovědi na léčbu „progressive disease (PD)“ může znamenat ukončení úhrady léčby.

Metodika

Přednáška shrnuje metodiku hodnocení onkologické léčby dle RECIST 1.1 z pohledu radiologa a ukazuje na možná úskalí jejího použití.

Práce porovnává články odborných radiologických společností s tematikou RECIST 1.1 (či hodnotících systémů obecně). Sumarizuje v článcích dostupné informace a konfrontuje je se zkušenostmi jednoho pracoviště (NNH).

Lze říci, že hodnocení dle RECIST 1.1 není příliš intuitivní a ve srovnání s běžným popisem je časově více náročné. V běžné radiologické praxi však aplikovatelné bezesporu je. Přináší řadu úskalí, se kterými musejí být odečítající lékaři i onkolog dopředu obeznámeni. Mezi hlavní patří: paradoxní zvětšení velikosti tumoru na základě krvácení či nekrózy, kavitace plicní léze, nález léze mimo rozsah referenčního vyšetření a lidský faktor (nevyhovující kvalita či „nestandardní“ vyšetření, chyby měření, procesní chyby).

Závěr

Předpokladem úspěšného zavedení systému RECIST 1.1 do běžné praxe je především dobře fungující spolupráce mezi radiologem a onkologem. Z pohledu oddělení zobrazovacích metod lze doporučit vytvoření standardů pro onkologická vyšetření (v souladu s RECIST 1.1), redukovaný počet odečítajících lékařů a odečítání téhož pacienta stejným lékařem. V rámci hodnotících systémů lze do budoucna očekávat odklon od hodnocení pouhé délky léze (v případě RECIST konkrétně „sum of diameters of target lesions“). Vznikl by tak prostor pro nové parametry hodnocení, jako jsou objem léze, její denzita a funkce.

e-mail: stepan.houdek@homolka.cz

VLIV NEOADJUVANTNÍ HORMONÁLNÍ TERAPIE NA VELIKOST CÍLOVÝCH OBJEMŮ PŘI RADIOTERAPII KARCINOMU PROSTATY

E. KINDLOVÁ, P. BUŘIČOVÁ, M. KUBECOVÁ,
J. IVANKOVÁ, L. LOUKOTKOVÁ

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha



Klíčová slova: karcinom prostaty, hormonoterapie, radioterapie

Úvod

Radioterapie je jednou ze základních léčebných modalit karcinomu prostaty. Zařazení radioterapie se odvíjí od stadia onemocnění. Může být aplikována jako radikální – samostatná léčba, nebo v kombinaci s dalšími modalitami: chirurgickými výkony, hormonální léčbou, ev. chemoterapií, či podpůrnou léčbou.

Řazení a kombinace jednotlivých léčebných postupů závisí na stadiu konkrétního onemocnění.

Metodika a výsledky

V námi zpracovaném souboru jsme se zaměřili na pacienty léčené kombinací hormonoterapie a radioterapie. Karcinom prostaty patří mezi nádory hormonálně závislé, a proto je předpoklad, že podávání neadjuvantní hormonoterapie může vést ke zmenšení objemu prostaty. Cílem naší práce pak bylo zjistit a posoudit vliv této neadjuvantní hormonoterapie na velikost cílových objemů při zevní radioterapii karcinomu prostaty prováděné na pracovišti RTOK FNKV. Redukcí cílového objemu lze docílit zlepšení léčebné odpovědi při stejné terapeutické dávce záření a současně se předpokládá, že dojde i k menšímu zatížení okolních kritických orgánů, a tím k nižší toxicitě léčby.

Kritériem pro zařazení do souboru a následné vyhodnocení změny objemu prostaty bylo provedení radikální radioterapie karcinomu prostaty (provedení plánovacího CT), pacient musel podstoupit neoadjuvantní hormonoterapii (uvedení počáteční aplikace v dokumentaci), dále bylo nutné, aby u pacienta bylo provedeno diagnostické MRI či CT vyšetření před zahájením neoadjuvantní hormonální terapie.

Závěr

Do sledovaného souboru bylo zařazeno celkem 60 pacientů s věkovým průměrem 68 let, kteří absolvovali radikální radioterapii na RTOK FNKV v období 2014–2015 a neoadjuvantní hormonální terapii a u kterých byl minimálně jeden z dále uvedených nálezů: GS > 7, T3–4, PSA > 20.

Vyhodnocení změny objemu prostaty bylo provedeno TPS Eclipse, na základě fúze diagnostického MR či CT a plánovacího CT vyšetření pomocí DVH, které umožňu-

je, mimo jiné, také absolutní vyhodnocení objemu zakreslených objemů v kubických centimetrech.

e-mail: eva.kindlova@fnkv.cz

SOUČASNÉ MOŽNOSTI CYTOREDUKČNÍ CHIRURGIE A HIPEC V MULTIMODÁLNÍ TERAPII NÁDORŮ GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU

D. KLOS¹, R. LEMSTROVÁ², M. ZEŽULOVÁ², B. MELICHAR², Š. FRITSCHEROVÁ³, Č. NEORAL¹

¹I. chirurgická klinika Fakultní nemocnice Olomouc, Centrum pro peritoneální karcinomatózu KOC FNOL, přednosta: prof. MUDr. Č. Neoral, CSc.

²Onkologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc, Komplexní onkologické centrum FNOL, přednosta: prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

³Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Olomouc, přednostka: MUDr. Olga Klementová, Ph.D.

Klíčová slova: nádory GITu, cytoredukce, HIPEC

Úvod

Celá řada nádorů pochází z intra- nebo extraabdominální části břišní dutiny, nebo postihuje a metastazuje do útrobní nebo nástěnné pobříšnice (viscerálního a parietálního peritonea, výstelky dutiny břišní). Tato heterogenní skupina nádorů se označuje jako povrchové peritoneální nádory, či peritoneální karcinomatóza (anglicky „peritoneal surface malignancy“). Prognóza těchto nádorů je vážná a paliativní léčba byla dlouho jedinou možnou metodou léčby. Nicméně v roce 1980 prof. Sgarbaker z Washingtonu rozvinul a prokázal význam cytoredukční chirurgie (tedy chirurgického výkonu s cílem maximálně zmenšit objem nádoru dutiny břišní) a následné hypertermické intraperitoneální chemoterapie („HIPEC“). Význam této metody byl ve světě opakovaně prokázán a dále rozvinut. Z dostupných dat vyplývá pozitivní vliv na celkové přežívání a kvalitu života kombinace CRS + HIPEC u vysoce selektovaných skupin pacientů se sekundárními malignitami peritoneálního povrchu s primárním původem nádoru v GIT oblasti.

Metoda

Cílem prezentace je stručný rozbor indikace, rozsah a kvality cytoredukce a navazující kombinace lokální aplikace různých typů cytostatik v dutině břišní v hyper-



termické nucené cirkulaci, včetně prezentace vlastních výsledků léčby.

Závěr

CRS a HIPEC u vybraných skupin nádorů a pacientů je kontinuální součástí multimodálního přístupu léčby nádorů GITu, a to nejen v terapeutickém režimu, ale slibné výsledky přináší i profylaktické užití. V brzké době se očekávají výstupy několika randomizovaných klinických studií, jež mají tento přínos potvrdit, či vyvrátit.

Podpořeno vnitřním start-up grantem FNOL č.87-57.

e-mail: dklos@seznam.cz

SEKVENČNÍ LÉČBA U MELANOMU – MOŽNOSTI A RIZIKA

E. KUBALA

Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové

Klíčová slova: melanom, sekvenční léčba, nežádoucí účinky

Za poslední dekádu jsme svědky revolučních změn v léčbě maligního melanomu. Rozvoj přinesly nové možnosti cílené biologické léčby a imunoterapie, které zásadně změnily pohled na léčbu i prognózu pacientů s pokročilým melanomem. Odhalení mutací v mitogen protein kinázové dráze MAPK, především BRAF V600, MEK a ERK mutace, a nalezení inhibitorů jejich produktů vedlo k radikálnímu posunu v léčbě melanomu. Čtyřicet až padesát procent pacientů s metastatickým melanomem má prokázanou BRAFV600 mutaci. Současné možnosti léčby pokročilého a metastazujícího karcinomu dávají široké možnosti, jak toto onemocnění pozitivně ovlivnit ve prospěch pacienta. V současné době máme dvě skupiny léků – TKI inhibitory a imunoterapii anti-PD1a anti-CLA4 protilátky. Stojíme před otázkou, jak nejlépe využít potenciál těchto léků a jak vhodně nastavit sekvenci léčby, abychom maximálně využili potenciál těchto látek ve prospěch pacienta.

Lépe je na tom skupina pacientů s prokázanou BRAF mutací. Těto skupině lze nabídnout imunoterapii a biologickou léčbu. Cílená léčba dabrafenib + trametinib ve studii fáze II dosáhla mediánu celkového přežití 25 měsíců s pacienty, kteří jsou po léčbě více jak 4. rok v remisi. Ve studii fáze III vemurafenib + cobimetinib dosáhl medián celkového přežití více jak 2 roky v porovnání

s průměrným přežitím 12 měsíců u IPI a 20 měsíci pro nivolumab. Velká část pacientů s melanomem má mutace genů (onkogenů nebo tumor supresorových genů), které řídí a určují aktivaci MAPK signální dráhy. Mezi tyto úspěšné látky řadíme BRAF inhibitory (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib), MEK inhibitory (trametinib, selumetinib, cobimetinib, binimetinib), ERK inhibitory (BVD-523, GDC-0994) a pan RAF inhibitory (LY309120). Kombinace BRAF/MEK inhibitorů dosahuje jednoznačně lepších léčebných výsledků než monoterapie. Otázkou je, zda ještě lepších výsledků bude dosaženo použitím triplet kombinace. Pokud by tato léčba selhala, je možnost podat imunoterapii, a to jak antiCTLA-4 protilátku ipilimumab, nebo kombinaci anti-PD1 protilátkou nivolumabem nebo pembrolizumabem. Je otázkou, v jakém algoritmu použít imunoterapii a biologickou léčbu. Ukazuje se, že biologická léčba působí velmi rychle, je tedy vhodná u pokročilých onemocnění, kde hrozí viscerální krize a je nutno zvládnout onemocnění co nejrychleji. Jsou známé výhody a nevýhody pro TKI v první linii léčby metastatického BRAF mutovaného melanomu. Nema-lym problémem je velmi rychlý nástup rezistence. Ta je způsobena heterogenitou tumoru a rezistencí vznikající v průběhu léčby. To prokázaly biopsie v době léčby. Například v průběhu relapsu onemocnění byla zaznamenána zvýšená phosphorylase ERK1/2 a zvýšený počet mutací MEK a NRAS, jejichž výsledkem je obnovená patologická aktivace MAPK. Poprvé byl tento fenomén zaznamenán a mutace popsána jako MEK1 u selhání léčby MEK inhibitory selumetinibu. Vrozená rezistence melanomu na léčbu BRAF inhibitory může být způsobena overexpresí skupiny genů BCL2, zejména BCL2 a BCL2A1 geny, což vysvětluje snížený apoptický účinek těchto inhibitorů. Jinými mechanismy primární rezistence jsou genetické aberace, které vedou k aktivaci buněčného cyklu buněk a zahrnují amplifikaci a overexpresi cyklinu D, ztrátu p16 a CDK4 aktivaci, nebo je to ztráta inhibitoru paralelní signální dráhy PTEN. Současná strategie, která má překonat takto vzniklou rezistenci, směřuje k přidání třetího inhibitoru MAPK. Kandidáty na vhodnou látku do tripletů jsou inhibitor cyklin-dependentní kinázy, inhibitory receptorů tyrozin kinázy (RTK) zahrnující MET, receptor fibroblastového růstového faktoru, inhibitor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru. Jinou možností je blokáda paralelně existujících růstových patologických drah, jako je PI3K, AKT a mTOR jejich inhibitory. Hlavní výzvou je odhalit u daného nádoru hlavní mechanismus rezistence a tento překonat cílenou léčbou. Určitou nadějí je kombinace checkpoint inhibitoru (anti-PD-L1



protilátky) s BRAF a MEK inhibitory. Vrozené rezistentní nádory vykazují transkripční podpis (IPRES, nebo vrozenou odolnost proti PD-1), který se projevuje výrazně zvýšenou expresí genů, podílejících se na regulaci mezenchymální transformace, buněčné adheze, remodelingu extracelulární matrix, angiogenezi a hojení ran. Stejný genetický podpis, který navozuje IPRES, byl zaznamenán ve tkáních melanomu po léčbě BRAF inhibitory a navozuje tak zkříženou rezistenci na anti-PD-1 léčbu.

Druhým stejně účinným způsobem je imunoterapie. Melanom je považován za imunogenní nádor, protože nabízí dostatečné množství antigenů. Přesto docházelo k selhání. Odhalení mechanismů, které nádor používá k oslepení imunitního systému na systémové úrovni a na lokální úrovni, vedlo k radikální změně léčby. Objem nádorové hmoty je sám o sobě důležitý prediktor odpovědi. Velikost rychlosti růstu vyčerpává výkonné buňky imunitní reakce a větší masa nádoru produkuje mnohem více imunosupresivních látek, které oslepují imunitní odpověď. Tento nepříznivý vývoj můžeme ovlivnit kontrolou imunitních checkpointů pomocí jejich inhibitorů anti-PD1 anti-PDL-1, které prokazují schopnost obnovit imunitní odpověď vůči nádoru a navodí a udrží dlouhodobou kontrolu nad nádorem. Anti-PD1 protilátka nivolumab vyvolala dlouhodobou tumorózní odpověď u melanomu, 3leté přežití dosáhlo 42 % pacientů a pětiletého celkového přežití OS dosáhlo 35,3 % pacientů a 30měsíční PFS bylo zaznamenáno u 25,7 % pacientů. Nivolumab a pembrolizumab ve studiích fáze I a II dosáhly vysoký počet odpovědí 25–38 % v porovnání s ipilimumabem. Také celkové přežití dosáhlo impozantních výsledků u pembrolizumabu, 1leté OS 69 % pacientů a 18 měsíců OS 62 % pacientů. Kombinace ipilimumabu (anti-CTLA-4) a nivolumabu (anti-PD1) prokázala synergický účinek protinádorové aktivity. Ve studiích fáze I/II, u melanomu stadium III/IV, dosáhla tato kombinace počet odpovědí 42 % a 1leté a 2leté přežití dosáhlo 85 a 79% pacientů a dokonce u dávkování ipilimumab 3 mg/kg a nivolumab 1 mg/kg 94 a 88 % pacientů. Studie fáze II/III dokázaly prodloužit celkové přežití na 40 měsíců, bohužel za cenu celé řady nežádoucích účinků, které ale byly až v 62 % reverzibilní a léčitelné.

Ve studii fáze III u metastazujícího melanomu s kombinací ipilimumab (IPI) + nivolumab (NIVO) byli pacienti rozděleni do 3 skupin kombinace obou látek, a monoterapie ipilimumab a monoterapie nivolumab. Hlavní

mi důvody pro přerušení léčby byla progresse onemocnění v monoterapii IPI nebo NIVO, nebo vedlejší účinky ve skupině s kombinovanou léčbou. Výsledky jsou zatím za krátké období sledování 9 měsíců, ale přesto významně zlepšily výsledky PFS a ORR u skupiny IPI + NIVO proti skupině s IPI. Průměrný medián přežití bez progresse byl významně delší u pacientů užívajících jak ipilimumab i nivolumab, než u těch, kteří užívali jeden za samotných léků. V kombinaci ipilimumab a nivolumab byl PFS 11,5 měsíce, monoterapie ipilimumab 2,9 měsíce a monoterapie nivolumab 6,9 měsíce. U pacientů, kteří byli léčeni IPI + NIVO, se proti monoterapii IPI snížilo riziko úmrtí a progresse o 58 % (HR 0,42, 99,5% CI 0,31–0,57) a o 26 % došlo ke snížení rizika ve srovnání s nivolumabem (HR 0,74, 95% CI, 0,60–0,92). Porovnání nivolumab proti ipilimumabu vyznělo ve prospěch nivolumabu snížením rizika o 43 % (HR 0,57, 99,5% CI, 0,43–0,76). Počet celkových odpovědí byl dosažen u IPI + NIVO v 58 %, NIVO v 49 % a IPI v 19 %. Závažné nežádoucí účinky byly pozorovány u 55 % pacientů, užívajících kombinaci IPI + NIVO, 27 % u skupiny s ipilimumabem a 16 % u skupiny s nivolumabem. Sekvenční podání nivolumab a ipilimumab versus ipilimumab a nivolumab vyznělo jednoznačně pro sekvenci nivolumab a ipilimumab.

Co víme o nové imunoterapii v léčbě melanomu? Ipilimumab dosahuje počet odpovědí 15–20 %, 5leté přežití 18 % pacientů. Léčba Anti PD-1 navozuje počet 30–40 % odpovědí, 5leté přežití 34 % pacientů. Imunoterapie má dlouhodobou a trvalou odpověď. Anti-PD-1 protilátky jsou efektivnější než ipilimumab. Nežádoucí účinky jsou mírnější u anti-PD-1 proti ipilimumabu. Kombinace IPI + anti-PD-1 je mnohem účinnější než ipilimumab.

Jak bychom měli postupovat? Pokud nebudeme moci využít v první linii duální blokádu BRAF inhibitor a MEK inhibitor, jejichž účinnost je stejně efektivní jako imunoterapie, je možné zahájit léčbu nivolumbem. Pokud použijeme TKI inhibitory v 1. linii, potom ve 2. linii se jako nejvhodnější se jeví ipilimumab, protože je zde riziko přítomnosti možné rezistence navozené předchozí léčbou TKI inhibitory. U pacientů, kteří nemají přítomnou BRAF V600 mutaci, přichází v úvahu imunoterapie. V 1. linii je nejvhodnější použít anti-PD-1 protilátku (nivolumab, pembrolizumab) a ve 2. linii ipilimumab. V České republice je možné podat u BRAF mutovaných pacientů v 1. linii léčby monoterapii vemurafenib nebo dabrafenib, duální blokáda s trametinibem nebo cobimetinibem je zatím bez úhrady. Z imunoterapie je dostupný nivolu-



mab v 1. linii a ipilimumab v 1. a 2. linii léčby a očekává se úhrada pembrolizumabu ve 2. linii.

e-mail: kubaleug@fnhk.cz

CT KOLOGRAFIE S VELMI NÍZKOU RADIAČNÍ ZÁTĚŽÍ S POUŽITÍM ITERATIVNÍ REKONSTRUKCE

L. LAMBERT

Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Klíčová slova: kolografie, radiace, iterativní rekonstrukce

CT holografie je vyšetření tlustého střeva cílené na vyhledávání polypů a nádorových lézí a při správném provedení má v této indikaci stejnou výtěžnost jako optická koloskopie. Radiační zátěž z vyšetření je jednou z položek v hodnocení poměru benefitu a rizika vyšetření pro pacienta. Prezentovaná studie srovnává výtěžnost CT kolografie se standardní radiační zátěží a velmi nízkou radiační zátěží s použitím iterativní rekonstrukce v detekci lézí tlustého střeva a extrakolonických nálezů u 64 pacientů. Radiační zátěž při vyšetření s velmi nízkou dávkou byla $0,86 \pm 0,17$ mSv v porovnání se standardním vyšetřením $4,1 \pm 1,4$ mSv. V porovnání se standardním vyšetřením detekovalo vyšetření s nízkou dávkou bez iterativní rekonstrukce méně lézí tlustého střeva, rozdíl při použití iterativní rekonstrukce významný nebyl. Stejně tak nebyl významný rozdíl v detekci klinicky významných extrakolonických lézí při použití nízkodávkového vyšetření jak s iterativní rekonstrukcí, tak i bez ní. CT kolografii s velmi nízkou radiační zátěží s použitím iterativní rekonstrukce je možné provádět bez snížení výtěžnosti vyšetření.

e-mail: lambert.lukas@gmail.com

LOW-DOSE CT SKELETU U PACIENTŮ S MONOKLONÁLNÍMI GAMAPATIEMI

Z. MECKOVÁ, L. LAMBERT, I. ŠPIČKA, J. STRAUB,
P. OUŘEDNÍČEK

PŘEDNÁŠEJÍCÍ: Z. MECKOVÁ

Ústav Nukleární Medicíny, VFN a 1. LF UK, Praha

Klíčová slova: monoklonální gamapatie, staging, skiografie skeletu

Zobrazovací metody jsou nedílnou součástí stagingu u pacientů s monoklonálními gamapatiemi. Tradiční modalitou zakotvenou již v roce 1975 ve stagingovém systému dle Durieho a Salmona je skiografické (RTG) vyšetření skeletu. V prezentované práci jsme srovnali skiografické a CT vyšetření skeletu se srovnatelnou radiační zátěží v detekci osteolytického poškození skeletu u 74 pacientů, kteří podstoupili obě vyšetření ve stejný den. Skiografie detekovala osteolytická ložiska ve 127 z 486 oblastí, kde je zjistilo CT. CT odhalilo více fraktur žeber (188 vs. 47) a obratlových kompresí (93 vs. 67). Souhlas v hodnocení osteolytického poškození mezi dvěma hodnotiteli byl $\kappa = 0,76$ u CT a $\kappa = 0,55$ u skiografie. Skiografické vyšetření trvalo déle (41 ± 7 min) než vyšetření CT (6 ± 2 min). Studie ukázala, že nízkodávkové CT skeletu je v pagingu osteolytického poškození kostry u pacientů s monoklonálními gamapatiemi přesnější než skiografie se stejnou radiační zátěží.

e-mail: lambert.lukas@gmail.com

ENZALUTAMID U PACIENTŮ S METASTATICKÝM KASTRAČNĚ REZISTENTNÍM KARCINOMEM PROSTATY PO PŘEDCHOZÍ LÉČBĚ CHEMOTERAPIÍ

I. RICHTER^{1,2}, J. DVOŘÁK², V. HEJZLAROVÁ¹,
J. BARTOŠ¹

¹ Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Klíčová slova: enzalutamid, karcinom prostaty, chemoterapie

Cíl

Retrospektivní zhodnocení léčebných výsledků a tolerance u pacientů s metastatickým kastrocně rezistentním karcinodem prostaty (mCRPC) po předchozí léčbě chemoterapií v Onkologickém centru Liberec.

Pacienti a metody

Celkem bylo hodnoceno 33 mužů s mCRPC s mediánem věku 71 let. Všichni pacienti byli předléčení minimálně jednou linií chemoterapie. Enzalutamid byl podáván ve standardní dávce 160 mg/den. Žádnému pacientu nebyly současně s enzalutamidem aplikovány kortikoidy. Hodnotili jsme toleranci léčby, celkové



přežití (OS), přežití bez známek progresu (PFS), v rámci Coxovy analýzy dále i vliv klinických faktorů na léčebné výsledky.

Výsledky

Léčba byla dobře tolerovaná, toxicita převážně stupňů I a II. Toxicity stupně III a IV: jeden pacient měl mozkovou hemoragii, 6 pacientů mělo anemii a 2 pacienti trombocytopenii. Medián OS činil 8,4 (95% CI 5,1–11,7) měsíce, medián PFS 7,0 (95% CI 6,1–7,9) měsíce. Na celkové přežití měl významný vliv pokles hemoglobinu – HR 0,15 (95% CI 0,05–0,45) a vysoké Gleasonovo skóre – HR 0,33 (95% CI 0,12–0,93).

Závěr

Enzalutamid prokázal dobrou toleranci a účinnost u pacientů s mCRPC po předchozí léčbě chemoterapií v reálné klinické praxi.

e-mail: igor.richter@seznam.cz

PALIATIVNÍ PÉČE VE VFN – VÝSLEDKY PROJEKTŮ PODPOŘENÝCH NADAČNÍM FONDEM AVAST

K. RUSINOVÁ, O. KOPECKÝ

Centrum podpůrné a paliativní péče při Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny VFN a 1. LF UK, Praha

Klíčová slova: paliativní péče, limitace terapie a cíle léčby, projekt ODDICUS

Kromě vlastní léčby závažných onemocnění je významná pozornost obrácena na časnou integraci paliativní péče, která prokázala v řadě studií zlepšení kontroly symptomů, kvality života a spokojenosti pacientů spolu se snížením výskytu tzv. marné léčby v prostředí intenzivní péče.

Evropské a Americké společnosti klinické onkologie (ESMO, ASCO) a American Heart Association (AHA) vydaly doporučení, týkající se léčebné strategie a paliativní péče, podobně v českém prostředí existují doporučení ČSPM, představenstva ČLK o postupu při rozhodování o změně léčby intenzivní na léčbu paliativní a nezahajování kardiopulmonální resuscitace v situaci terminálního stadia nevléčitelného onemocnění. Limitace péče je tedy v kontextu závažného onemocnění součástí kom-

plexní rozvahy o plánu péče, vedoucí ku prospěchu pacienta a v souladu s jeho vůlí.

Ve VFN Praha byl s podporou NF AVAST v letech 2014–2015 proveden rozsáhlý výzkumný observační projekt ODDICUS, který mapoval okolnosti, rozhodovací procesy a kvalitu umírání v zařízení univerzitního typu na zhruba 950 zemřelých (dosud nepublikovaná data) a jehož výsledky jsou předmětem přednášky. Studie ODDICUS ukázala, že i nemocní, u kterých bylo úmrtí předvídatelné a očekávané, byli vystavováni invazivním zákrokům a nebyly dokumentovány jejich priority a potřeby. Téměř polovina pacientů umírá v prostředí intenzivní péče, což je v přímém rozporu se známými průzkumy přání pacientů v ČR (78 % respondentů si přeje zemřít v domácím prostředí; STEM/MARK pro Cestu domů 2013).

Proto ve VFN vznikl multidisciplinární tým paliativní péče ve složení: lékař specialista v oboru paliativní medicína, střední zdravotnický personál, sociální pracovník, klinický psycholog, spirituální pracovník a další), který poskytuje konziliární službu u lůžka pacienta a napříč klinikami VFN zajišťuje lepší komunikaci, koordinaci poskytované péče a návaznost nemocniční a mimonemocniční péče (spolupráce s domácími hospicemi, hospicemi, s pečovatelskou službou), která odpovídá přáním a hodnotám pacienta. Významným cílem intervence je management symptomů pacienta (bolest, anxieta, deprese, dušnost atd.), podpora sociální, psychologická a spirituální.

e-mail: katerina.rusinova@vfn.cz

GERMINÁLNÍ NÁDORY VARLETE A PROTOKOL BEP V BĚŽNÉ PRAXI – JE MOŽNOST ZLEPŠENÍ?

S. VOKURKA

Onkologická a radioterapeutická klinika FN a LF UK Plzeň

Klíčová slova: nádory varlete, protokol BEP, chemoterapie, toxicita

Úvod

Protokol BEP je standardem chemoterapie v indikovaných případech germinálních nádorů varlete. Každé cytostatikum a dávka v kombinaci je opodstatněná. Národní a mezinárodní doporučení upozorňují na dodržení 100% dávkové intenzity i za cenu intenzivní hema-



tologické podpory. Průměrné hodnoty relativní dávkové intenzity (RDI) pro BLM, Vp-16 a DDP se dle literatury pohybují v rozmezích 0,95–0,98; 0,97–0,99 a 0,97–1,00. Limitem plného dávkování bývá hlavně plicní a renální dysfunkce. Útlumy krvetvorby jsou velmi časté: medián leukopenie $0,7\text{--}1,8 \times 10^9/\text{l}$, trombocytopenie 23–86 $\times 10^9/\text{l}$, hemoglobin 75–105 g/l, výskyt febrilní neutropenie 15–45%.

Cíl

Stav administrace BEP v reálné praxi a východisko pro další analýzy a případné sjednocení postupů.

Metodika

Analýza literárních dat a dotaz zástupcům části onkologických center ČR.

Výsledky

Hlášená incidence diagnózy C62 v ČR v roce 2014 byla 472 případů (9,1/100 000) a protokolem BEP s ohledem na typ a stadium tumoru bylo/bude léčeno ročně okolo stovky pacientů. Ze zjištěných údajů lze odvozovat, že v ČR převládá model aplikace úvodu cyklu 5 dní za hospitalizace s další aplikací BLM ve dnech 8 a 15 ambulantně. Je zavedena aplikace růstového faktoru G-CSF v rámci primární nebo sekundární profylaxe, nebo v terapeutickém režimu s využitím jak filgrastimu, tak i filgrastim-biosimilars nebo pegfilgrastimu nebo lipetilgrastimu. Z další podpůrné léčby bývá zahrnována profylaxe TEN s LMWH, alopurinol při větší nádorové mase, ATB nejspíše nejsou rutinně profylakticky podávána. Redukce Vp-15 bývá indikována velmi ojediněle, v malé míře (20%), spíše v úvodu u pacientů ve špatném celkovém stavu. Redukce DDP bývá zcela ojedinělá, spíše v úvodu u pacientů ve špatném celkovém stavu, anebo s renální dysfunkcí. Redukce, resp. nepodání BLM, bývá v širším konsenzu při signifikantním poklesu plicní difuze, u střední a těžké poruchy dle spirometrie a plicní difuze, při respiračním infektu, většinou s aplikací i přes těžkou neutropenii (G4) bez horeček, často se však nepodává při trombocytopenii okolo $50 \times 10^9/\text{l}$.

Závěr

S ohledem na charakter metodiky jsou závěry pouze orientační, ale mohou být východiskem další diskuze. Je obecná snaha chemoterapii neredukovat a neodladovat. Především v případě BLM však panuje nejspíše obava o potenciaci hematologické toxicity a její řešení. Přesnější analýza situace a spolupráce na ujednacení postu-

pu v protokolu by mohla přinést možnost zlepšení v některých situacích zavedené praxe a případně podpořit podávání BLM ve dnech 8 a 15.

e-mail: vokurka@fnplzen.cz

POTŘEBA KOMPLEXNÍ PÉČE O PACIENTY S RIZIKEM POSTIŽENÍ DUTINY ÚSTNÍ ONKOLOGICKOU LÉČBOU

S. VOKURKA

Onkologická a radioterapeutická klinika FN a LF UK v Plzni

Klíčová slova: dutina ústní, chemoterapie, radioterapie, cílená a biologická léčba, mukozitida

Úvod

Dutina ústní představuje oblast zvýšeného rizika komplikací u onkologických pacientů. Hlavními tématy v této problematice jsou především poškození způsobené chemoterapií, radioterapií, moderními molekulami cílené a biologické léčby, ale také reakce štetu proti hostiteli (GVHD) po alogenní transplantaci krvetvorných buněk, infekce a osteonekróza čelistí. V prevenci a řádné péči je zásadní vzájemná spolupráce pacienta a zdravotníků, často napříč spektrem oborů. Všechny afekce v dutině ústní zhoršují kvalitu života pacienta, zvyšují riziko malnutrice a infekčních komplikací, negativně ovlivňují celkovou léčbu.

Cíl

Zvýšení povědomí o možnostech ovlivnění výskytu a průběhu mukozitidy dutiny ústní po chemoterapii, radioterapii a další onkologické léčbě.

Metodika

Velký význam v komplexním přístupu v ošetřování a léčbě má edukace pacienta o problematice postižení dutiny ústní, ideálně s využitím písemných materiálů, podle okolností pak vstupní vyšetření a intervence stomatologa anebo zubního hygienisty (obzvláště u pacientů před radioterapií hlavy a krku, transplantací krvetvorných buněk). Důležité je dodržování opatření, která snižují riziko poškození sliznice stravou mechanicky, fyzikálně a chemicky. Zásadní je zajištění a udržování řádných hygienických poměrů v dutině ústní s využitím řady lokálních roztoků podle preference pacienta, nebo speciálnějších s antimikrobiální nebo antiinflamatorní složkou



– hlavný je dobrá tolerancia a udrženie zvýšenej frekvencie aplikácií k udrženiu vlhkosti a očisťovaniu slizníc. V otázke tíšení bolesti jsou k dispozícii lokálni a systémová analgetika. Je nutné zabezpečiť adekvátny príjem tekutín, výživy a liekú pre pacienta. Špecificky pak lze při bolusové aplikaci fluorouracilu nebo melfalanu (Alkeran) předcházet mukozitidě díky ochlazení dutiny ústní lokálně ledovou tříští. Aftózní defekty při léčbě mTOR inhibitory (everolimus, temsirolimus) lze profylakticky a léčebně řešit lokálně dexametazonem. Při infekcích v dutině ústní je patřičné doplnit lokální antimikrobiální roztoky a dle okolností pak i systémová antibiotika, antimykotika nebo antivirotika.

Závěr

Komplexním přístupem lze ovlivnit a redukovat rizika související s mukozitidou dutiny ústní, případně i významně snížit její samotný výskyt a tíži v souvislosti s onkologickou léčbou.

e-mail: vokurka@fnplzen.cz

NIEKTORÉ VYBRANÉ PROBLÉMY GERIATRICKEJ ONKOLÓGIE U PACIENTOK S KARCINÓMOM PRSNÍKA

M. WAGNEROVÁ, H. GARANOVÁ
VOÚ a.s. Košice

Kľúčové slová: geriatrická onkológia, karcinóm prsníka

Nástup dlhovekej spoločnosti, kedy v procese starnutia sa nepochybne objavuje všeobecne geriatrizácia medicíny, znamená nielen zvyšovanie priemerného veku života, ale aj narastanie incidencie nádorových ochorení. Priemerný vek pacientok s karcinómom prsníka v čase diagnózy je 61 rokov a úmrtia 65 rokov. Toto obdobie býva sprevádzané geriatrickými syndrómami, ktoré zahŕňajú zložku somatickú, psychickú i sociálnu. Vyšší vek môže byť spojený s polymorbiditou rôznych chorôb.

Jedným z najčastejších nádorov, vyskytujúcich sa vo veku nad 70 rokov u žien, je karcinóm prsníka. Predstavuje 13% z populácie v USA a pravdepodobne toto číslo dosiahne 20% do r. 2030. Na podklade doterajších znalostí, karcinóm prsníka má podobné prežívanie u žien vo veku 55 rokov ako u starších. Zmeny, ktoré sú príčinou zvýšeného výskytu malígnych nádorov prsníka v starobe, sú komplexnej povahy. U karcinómu prsníka starších

žien je vyššia koncentrácia estrogénnych receptorov v tkanive, je menej častá aneuploidia, a proliferačná aktivita buniek býva tiež znížená. U starších žien je tiež rozdielna odpoveď na protinádorovú liečbu. Staré pacientky vyžadujú rovnako dobrú liečbu prispôbenú však ich fyziologickým funkciám, komorbidite a starostlivému geriatrickému komplexnému hodnoteniu. Liečebná stratégia je v podstate rovnaká ako u mladších žien.

Z rozvíjajúcimi sa metódami včasnej diagnostiky, operačnej starostlivosti, šetriacich operačných výkonov, špeciálnych protokolov chemoterapie, rádioterapie a podpornej liečby sa zvyšuje šanca i pre populáciu geriatrických onkologických pacientok zvládnuť celý systém onkologickej diagnostiky a liečby so zachovaním sebestačnosti a kvality života.

Predpokladaná pravdepodobnosť prežívania a komorbidity sú kľúčovými faktormi v rozhodovaní o liečbe, v ktorej však ostáva mnoho kontroverzných nezodpovedaných otázok.

V chirurgickej liečbe je to úloha screeningu a komplexného geriatrického hodnotenia pre selekciu pacientok na primárnu endokrinnú liečbu alebo operáciu. Nejasná je úloha biopsie sentinelovej uzliny v stagingu starších žien s karcinómom prsníka. Takisto je nejasná potreba následnej liečby, ak je postihnutá sentinelová uzlina. Optimálna chirurgická liečba 70- a viacročných pacientok platí pre všetky pacientky s predpokladaným prežívaním niekoľko rokov. Predstavuje štandardný prístup, vrátane vyšetrenia sentinelovej uzliny. Zmenu štandardu vyžadujú komorbídne pacientky. Primárna hormonálna liečba má odôvodnenú alternatívu v prípade limitovaného predpokladu prežívania menej ako 2 roky, pre mnohopočetnú komorbiditu a pre veľmi vysoký vek.

V adjuvantnej rádioterapii úloha ožarovania pacientok s karcinómom prsníka nad 70 rokov s nízkym rizikom lokálnej recidívy je ďalšou vážnou kontraverziou. Niet štandardu v optimálnej frakcionácii rádioterapie, ani v úlohe boostu na nádorové lôžko. A o úlohe nových radiačných techník, vrátane intraoperačných, neexistujú dáta pre túto vekovú kategóriu pacientok.

Prežívanie je definitívnym cieľom akékoľvek adjuvantnej liečby. Preto sa zdá byť nerozumné podľa renomovaných autorov, ako sú Lodovico Balducci, Martine Piccart



a Mati Aapro, použiť úroveň DFS ako cieľ pre pacientov s limitujúcim očakávaným prežívaním.

Všetky včasné štádia karcinómov prsníka u starších žien, ktoré majú pozitívne estrogénové receptory, sú indikované k hormonálnej adjuvancii. Štandardné je päťročné používanie adjuvantnej hormonálnej liečby. Výsledky štúdie ATAC a ďalších ukázali nádejné zlepšenie adjuvantnej liečby karcinómov prsníka inhibítormi aromatáz.

Zaradenie chemoterapie do adjuvantnej liečby starších pacientok s karcinómom prsníka je veľmi náročné, pretože chýbajú dáta z klinických triálov.

Oxfordská Analýza Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group uviedla zníženie benefitu rizika úmrtia v porovnaní s chemoterapiou a bez nej u senioriek s karcinómom prsníka v závislosti na stúpanom veku. Pravdou je však, že do analýzy bolo zaradených len 4% pacientok vo veku nad 70 rokov. Niekoľko klinických štúdií adjuvantnej chemoterapie, ako ACTION, CASA alebo ICE, bolo predčasne uzavretých pre nedostatočný nábor.

Z publikovaných údajov vyplýva, že len 5% postmenopauzálnych žien absolvuje adjuvantnú chemoterapiu. Zaradenie chemoterapie do adjuvantnej liečby starších pacientok s karcinómom prsníka je náročné aj preto, že chýbajú dáta z klinických triálov. Nemáme informácie o eventuálnom benefite trastuzumabu u HER2 pozitívnych starších pacientok. Nemáme ani žiadne údaje o možnej chemoterapii v adjuvancii u pacientok starších ako 85 rokov, napriek tomu, že skupina týchto pacientok dramaticky narastá. Ideálny režim adjuvantnej chemoterapie starších žien je predmetom širokej diskusie. Zaradenie novších antineoplastických látok, ako sú taxány, karboplatina, kapecitabin, vyžaduje ďalšie sledovanie. Úloha génovej analýzy ako Oncotype DX alebo Mammaprint pre identifikáciu selekcie pacientok k adjuvantnej liečbe u starých žien nie je jasná, chýbajú dáta.

Cielená liečba je nádejná pre túto skupinu pacientok, pretože v drvivej väčšine má perorálnu formu a prijateľne nízku toxicitu. Trastuzumab je indikovaný ako u mladších pacientok, ale len vo fit forme. Duálny inhibítor tyrozínkinázy lapatinib je indikovaný u HER2 pozitívnych pacientok aj v monoterapii, alebo v kombinácii s kapecitabinom u herceptin rezistentných nádorov. Aj mTOR inhibítory majú reálnu protinádorovú

aktivitu. Opäť nie je dostatok dát pre ich indikáciu u senioriek.

Bevacizumab v indikácii do prvej línie metastatickej choroby bol predmetom skúšania klinických štúdií AVADO a MO19391. V klinickej štúdií AVADO bolo zaradených 736 pacientov. Liečba aprebela v kombinácii s docetaxelom a bola porovnávaná proti placebo. Aj v tejto štúdií bolo zaradených len 17,3% pacientov starších ako 65 rokov. Liečebné výsledky boli podobné ako v mladšej vekovej kategórii, nedosiahli však štatistickej signifikancie.

V observačnej štúdií MO 19391 bolo sledovaných 2041 pacientiek v I. línií metastatickej choroby. V tejto štúdií bolo len 8% pacientok starších ako 70 rokov. Toxicita vyššia ako stupeň 3 bola registrovaná pre hypertenziu. Aj tieto výsledky poukazujú na nedostatečné, respektíve limitované dáta, čo znamená opatrnú indikáciu len u fit pacientok a dôsledné monitorovanie.

Nové látky s mnohonásobným cieľom sú perspektívne aj v tejto vekovej skupine pacientok. Na podklade dnes už dostupných informácií o cielenej liečbe geriatrických onkologických pacientov je jasné, že vek v kategórii fit pacientov nemá vplyv na účinnosť liečby, neznamená ani vyššie riziko výskytu nežiaducich účinkov a cieleňú liečbu možno aj v tejto vekovej kategórii účinne kombinovať s menej toxickými režimami chemoterapie. Pre skupinu geriatrických, tzv. zraniteľných a krehkých (fragility) pacientov, to však neplatí. Pre zraniteľných a krehkých pacientov nemáme dostatok informácií pre indikáciu biologickej liečby, preto tu opäť pomôže skúsenosť a nové informácie z výsledkov klinických štúdií špeciálne navrhnutých pre seniorov.

Aj keď je dnes stále mnoho kontraverzných otázok v liečbe karcinómov prsníka u žien nad 70 rokov, bezpochyby najväčšou výzvou je liečba týchto pacientok individuálne v bežnej dennej praxi. Ide o vysoko heterogénnu populáciu s komorbiditou, rôznym výkonnostným stavom, obmedzenou dĺžkou života, sociálnou situáciou, zmenenými kognitívnymi funkciami ako parametrami pre vhodnosť liečby.

Napriek tomu, vek nesmie byť bariérou liečby gerontologických pacientok s karcinómom prsníka, ale ani liečba nesmie ohroziť kvalitu ich života.

e-mail: wagnerova@vou.sk



PALIATIVNÍ SEMINÁŘ

LÁZNĚ, PRACOVNÍ NESCHOPNOST, INVALIDITA, SOCIÁLNÍ A ZDRAVOTNÍ SLUŽBY

J. BARKMANOVÁ

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Klíčová slova: zdravotní a sociální péče

V každodenní praxi se setkáváme nejen s problémy, jak diagnostikovat a správně léčit onkologická onemocnění našich pacientů, ale také, jak jim správně poradit v oblasti další zdravotní a sociální péče. Obměnu zákonů a vyhlášek, týkajících se této oblasti, není jednoduché kontinuálně sledovat. Sdělení si klade za cíl seznámit posluchače se základními pravidly lázeňské léčby, vedení pracovní neschopnosti, nároku na invalidní důchod nebo na jiné sociální příspěvky. Zároveň budou uvedeny některé typy zdravotní a sociální výpomoci pro případy, kdy pacient a jeho rodina nejsou schopni zajistit potřebnou péči.

e-mail: jaroslava.barkmanova@vfn.cz

TOMOTERAPIE VE VFN – INDIKACE A MOŽNOSTI, PRVNÍ ZKUŠENOSTI

H. HONOVÁ

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Klíčová slova: tomoterapie, výhody, zkušenosti

V dubnu 2015 byl zahájen provoz nového ozařovače TomoTherapy HD na Onkologické klinice VFN.

Jedná se o lineární urychlovač se spirální distribucí záření, který je vybaven technikou IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) a IGRT (Image Guided Radiotherapy) a mnohalistovým binárním kolimátorem. Zdroj záření rotuje kolem pacienta a je umístěn v CT gantry.

Při každodenním nastavení je pacient nejprve skenován megavoltážním svazkem a po kontrole a případné korekci nastavení nemocného proběhne vlastní ozáření.

Tato technika tedy umožňuje každodenní kontrolu nastavení nemocného a velmi přesné doručení dávky do cílového objemu.

Výhodou pak je šetření zdravých tkání, a tím snížení toxicity léčby.

Na našem pracovišti bylo ozářeno již cca 470 pacientů. Během klinického provozu jsme se přesvědčili, že tato technika je vhodná téměř pro všechny diagnózy bez ohledu na léčebný záměr.

e-mail: Hana.Honova@vfn.cz

FUNKČNÍ A SEXUÁLNÍ PROBLÉMY U CA PRSU A GYNEKOLOGICKÝCH MALIGNIT

L. JANÁČKOVÁ

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Klíčová slova: nádorové onemocnění, sexuální problémy, sebevědomí, terapie

Přednáška se zabývá problémy spojenými se ztrátou pocitu feminity u žen v důsledku nádorového onemocnění a jeho léčby. Popisuje novou psychologickou metodu práce na sebevědomí těchto žen a upozorňuje na souvislost mezi mírou narušení tělového schématu a prožíváním partnerské intimity. Sdělení obsahuje souhrn nejčastějších sexuálních problémů u pacientek s rakovinou prsu a gynekologických malignit včetně možností jejich terapie.

e-mail: laurajanackova@seznam.cz

CT KOLOGRAFIE – SPRÁVNÉ INDIKACE A ROZDÍLY VE SROVNÁNÍ S KLASICKOU KOLOSKOPIÍ

L. LAMBERT

Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Klíčová slova: kolografie, koloskopie

CT kolografie je metodou pro zobrazení tlustého střeva pomocí výpočetní tomografie, která slouží k vyhledávání polypů a nádorových lézí tlustého střeva. CT holografie detekuje 96 % nádorových lézí a více jak 92 % polypů nad 1 cm, má tedy stejnou výtěžnost jako optická koloskopie. Je pro pacienta méně zatěžující, má nižší riziko perforace tlustého střeva a lze ji provádět s relativně nízkou radiací zátěží. Mezi nejčastější indikace CT kolografie patří



nekompletní optická koloskopie, přání pacienta, dále se používá u fragilních pacientů, pacientů na antikoagulační léčbě apod. Mezi kontraindikace CT kolografie patří akutní průjem, akutní kolidita, akutní divertikulitida (lze až 6 týdnů po jejím odeznění), recentní chirurgický výkon na střevě, symptomatická kýla (zejména rizikové jsou tříselné kýly), recentní hluboká biopsie a mukosektomie, perforace trávicí trubice, ileus, těhotenství. Vyšetření zpravidla nemá význam u hereditárních polypóz, nespecifických střevních zánětů a onemocnění análního kanálu. Příprava na CT kolografii zahrnuje očistu tlustého střeva a „označení“ zbytků stolice kontrastní látkou. CT kolografie rozšiřuje možnosti neinvazivního vyšetření tlustého střeva a vhodně se tak doplňuje s optickou koloskopií, metody si vzájemně nekonkurují. U 10–15% asymptomatických pacientů podstupujících CT kolografii je nutné doplnit optickou koloskopií pro nález polypu nebo tumorózní formace tlustého střeva.

e-mail: lambert.lukas@gmail.com

116

REKONSTRUKCE PRSU – TYPY A MOŽNOSTI VÝKONŮ, INDIKACE, LIMITACE

J. MATĚJOVSKÁ, O. MĚŠŤÁK, V. HROMÁDKOVÁ

Klinika plastické chirurgie Nemocnice Na Bulovce, Praha

Klíčová slova: karcinom prsu, plastická chirurgie, operační techniky

Přednáška shrnuje současné možnosti plastického chirurga při rekonstrukci prsů po operacích pro nádorové onemocnění. Předkládané sdělení objasňuje základy operačních technik jednotlivých typů rekonstrukcí a indikace jejich užití.

e-mail: janamate@centrum.cz

CHEMIE LÁSKY

K. NESMĚRÁK

Přírodovědecká fakulta UK, Praha

Klíčová slova: láska, chemické změny, sexuální hormony

Láska je výrazem se širokou škálou významů, variující od emočně významných vztahů (interpersonální, trans-

cendentní či patriotistické), přes různé silné aspekty přitažlivosti, obdivu, náklonnosti (jak k lidem, tak idejím či objektům), až po vyjádření chvilkové, pomíjející spokojenosti. Přestože je láska dominantním motivem literatury, hudby či krásného umění, je popis její skutečné podstaty a principů, jimiž se řídí, pro vědu obtížným, ne-li nedosažitelným úkolem. Z hlediska fyziologického či biochemického je láska doprovázena řadou chemických změn v organismu, které se projevují zejména na centrální nervové soustavě. Při vzniku interpersonální lásky hrají roli nejprve sexuální hormony (testosteron nebo estrogény), které konkrétního člověka nutí vyhledávat partnera. V první fázi lásky mezi dvěma lidmi, označované jako romantická láska (zamilovanost, touha), se uplatňuje vliv stresových hormonů (dopamin, serotonin, noradrenalin), ale i feromonů. Zvyšování hladiny endorfinů, látek účinkujících na opioidní receptory, vede k prohlubování lásky a stabilizaci vzájemného vztahu. Dlouhodobá láska („až za hrob“) je ovlivňována hladinou hormonu věrnosti – oxytocinu.

e-mail: nesmerak@natur.cuni.cz

EXISTENCIÁLNÍ PROBLÉMY ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

M. OPATRNÁ

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Klíčová slova: duchovní potřeby, kaplan, kazuistika

Otázkami, co je smrt, zda existuje naděje za hranici smrti, jaký smysl má smrt a jaký smysl má život „ve stínu smrti“, se nezabývají jen velcí myslitelé, ale každý člověk, který musí čelit život ohrožující chorobě. Pocity zoufalství, zmaru a nenaplněnosti života na straně jedné a touha po transcendentnu, popřípadě po Bohu, na straně druhé vytvářejí širokou oblast existenciálních, duchovních a náboženských potřeb, které by neměly zůstat bez povšimnutí vzhledem k celkovému utrpení pacienta a jeho blízkých.

Ve všech těchto pocitech a hledáních může být kaplan přítomen, má-li nemocný (a jeho blízcí, případně i zdravotníci) zájem, a může druhého člověka doprovázet nejen slovy, ale především svým „bytím s“. Ve vzájemném setkání dvou osob, kdy jeden je naslouchající a druhý může bez obav vyjádřit své pocity, zklamání, hledání



atp., se současně reinterpretuje životní příběh a nacházejí vnitřní zdroje, pokoj, naděje či uklidnění.

V přednášce budou potřeby pacientů a jejich blízkých představeny v kazuistikách.

e-mail: marie.opatrna@gmail.com

INDIKACE OZÁŘENÍ U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ NA GAMA NOŽI, CYBER KNIFU A PROTONECH

P. VÍTEK

Proton Therapy Center, Praha

Hlavní indikace protonové radioterapie (PRT) spočívají v radikální léčbě malignit rozmanitých lokalizací. Vycházejí z předpokladu, že výhoda protonové radioterapie je zejména dozimetrická a přináší nižší riziko chronických nežádoucích efektů. To samé platí i pro další metody vysoce konformní radioterapie a stereotaktické radioterapie, jako cyber-knife, Leksellův gama-knife LGK, popřípadě i tomoterapie.

Přesto jsou i indikace PRT a stereotaktické radioterapie, které se řadí do oblasti paliativní. Zahrnují reradiaci lokoregionálních recidiv a léčbu metastáz. V PTC Praha byly ve čtyřech letech klinického provozu reradiace vedeny převážně v oblasti CNS, ORL oblasti a oblasti pánve. Cílový objem při reradiaci zahrnuje pouze recidivující identifikovatelnou lézi, bez elektivního ozařování rizikových oblastí. Dozimetrická výhoda umožňuje aplikaci dávkových ekvivalentů, které jsou relevantní primoterapii, navíc lze využít hypofrakcionované režimy. Efekt je relevantní paliativní indikaci. Dosahujeme účinnou lokoregionální kontrolu, ale nelze ovlivnit metastatický proces.

Radiační metastazektomie patří k ojedinělým indikacím PRT, přestože z technického hlediska by v řadě lokalizací byla možná a nenáročná. Přesto několik metastazektomií v oblasti CNS, pánve a skeletu bylo v PTC provedeno, s lokoregionálním efektem. Určitou výjimku tvoří onemocnění, u nichž se objevuje dlouhodobě oligometastatický obraz. Je to zejm. ca prostaty. U několika nemocných s oligometastatickým ca prostaty byla cíleným ozářením všech metastatických ložisek dosažena dlouhodobá kompletní regrese onemocnění. U metastazektomií jsou hypofrakcionované režimy pravidlem. Ve srovnání s dalšími metodami vysoce konformní radioterapie

má PRT výhodu v neomezené velikosti ozařovaného objemu a rychlosti aplikace. Naproti tomu PRT nepodporuje technickou náročnost léčby, v oblasti hrudníku resp. mediastina a těsně podbráničních lokalizací pak i nutnost využít 4D techniky k eliminaci respiračních vlivů. Tyto okolnosti přispívají k vysoké ceně terapie. Proto se k metastazektomiím více využívají jiné techniky vysoce konformní radioterapie, jako cyber-knife nebo LGK.

PRT se může uplatňovat v paliativní terapii. Dosavadní zkušenosti potvrzují, že i dosažení lokální kontroly u recidivy onemocnění nebo u metastáz má význam pro vývoj onemocnění. Naproti tomu je k úvaze, do jaké míry lze považovat PRT za metodu nezbytnou resp. nejefektivnější a do jaké míry lze stejného efektu dosáhnout jinými metodami. Navíc se musí vycházet z toho, že v současné době indikace PRT určuje nejen pracoviště, kde se léčba aplikuje, ale v první řadě kterékoliv komplexní onkologické centrum (KOC) na základě seznamu vybraných indikací. Tyto do oblasti paliativní medicíny jednoznačně nespádají.

e-mail: pavel.vitek@fnb.cz

NEUROONKOLOGICKÁ SEKCE

PARAMETRY KVALITY PÉČE O PACIENTY S HIGH GRADE GLIOMY ZA ROK 2015

R. BARTOŠ¹, A. MALUCELLI¹, M. BOLCHA¹, M. SAMEŠ¹, D. ŠMEJKALOVÁ-MUSILOVÁ², M. CHODACKÁ^{2,3}, F. TŘEBICKÝ⁴

¹ Neurochirurgická klinika MNUL a UJEP, KZ a.s., Ústí nad Labem

² Onkologické oddělení MNUL, KZ a.s., Ústí nad Labem

³ Onkologické oddělení, KZ a.s., Chomutov

⁴ Ústav radiační onkologie, FN Bulovka, Praha

Klíčová slova: vysokostupňové gliomy, parametry kvality

V přednášce autoři hodnotí některé parametry kvality péče o pacienty s vysokostupňovými gliomy (45 operací za rok 2015) a obecně intrinsickými nádory (74 operací za rok 2015) tak, jak jsou definovány Neuroonkologickou sekcí ČOS.

Kromě běžně uváděného počtu operovaných pacientů a provádění specializovaných výkonů (např. awake ope-



race, 5-ALA, intraoperativní MRI/USG) je mimo jiné důležité hodnotit:

- mortalitu/neurologickou morbiditu vlastního souboru (UnL 2015 2,7/8,3 %),
- lokální a infekční komplikace (UnL 2015 10,8 a 5,4 %),
- procento pacientů, kteří po operaci jsou dimítováni/do 10. dne (UnL 2015 53/43 %),
- počet pacientů, u nichž operace nebyla indikována při zpětném hodnocení smysluplně (UnL 2015 2),
- procento pacientů, kteří započali a dokončili základní RT + CHT (UnL 2015 69 a 53 %),
- procento pacientů, kteří započali a dokončili základní protokol chemoterapie (UnL 4 cykly 2015 39 a 25 %),
- interval mezi operací a začátkem onkologické léčby (UnL 2015 63 % do 1,5 měsíce),
- kolika pacientům s HGG provedeme alespoň 1 MRI s odstupem 3 měsíců po operaci? (UnL 2015 56 %),
- systematicky sledovat dlouhodobě přežívající pacienty s HGG.

e-mail: robert.bartos@kzcr.eu

FIBROBLASTOVÝ AKTIVAČNÍ PROTEIN JAKO MOŽNÝ LÉČEBNÝ CÍL V GLIOBLASTOMECH

P. BUŠEK¹, E. BALÁŽIOVÁ¹, I. MATRASOVÁ¹, E. FEJFAROVÁ¹, L. ŠROMOVÁ¹, M. HILŠER¹, R. TOMÁŠ², M. SYRŮČEK³, E. KŘEPELA¹, P. ŠÁCHA^{4,5}, J. SCHIMER^{4,5}, T. KNEDLÍK^{4,5}, P. DVOŘÁKOVÁ^{4,5}, V. ŠUBR⁶, K. ULBRICH⁶, J. KONVALINKA^{4,5}, A. ŠEDO¹

¹ Ústav biochemie a experimentální onkologie,

1. LF UK, Praha

² Oddělení neurochirurgie, Nemocnice Na Homolce, Praha

³ Oddělení patologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

⁴ Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, v.v.i.

⁵ Přírodovědecká fakulta, UK, Praha

⁶ Ústav makromolekulární chemie, AV ČR, v.v.i.

Klíčová slova: glioblastom, fibroblastový aktivační protein, studie

Glioblastomy (GBM, WHO grade IV) jsou v dospělosti nejčastější primární mozkové nádory s velmi špatnou prognózou a omezenými léčebnými možnostmi. Fibroblastový aktivační protein (FAP, sepráza) je membránová proteáza, která je charakteristicky exprimovaná na fib-

roblastech asociovaných s nádory, její exprese a možná role v GBM je však z velké části neznámá.

V přednášce budou prezentovány výsledky našich studií, které za využití bioptického materiálu, ortopedického xenotransplantačního modelu a studií na primárních kulturách a buněčných liniích odvozených z GBM prokazují zvýšenou expresi FAP v podskupině GBM, možný význam FAP pro interakci gliomových buněk s extracelulární matrix a možnosti jeho terapeutického zacílení pomocí proprietárních HMPA polymerních nosičů konjugovaných s vysoce specifickým FAP inhibitorem (anti-FAP iBodies).

Reference:

1. Busek P, et al. *Tumour Biol* 2016; 37: p. 13961–13971.
2. Sacha P, et al. *Angew Chem Int Ed Engl* 2016; 55: p. 2356–2360.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-31379A, PRVOUK P27/LF1/1 a UNCE 204013.

e-mail: busekpetr@seznam.cz

SELECTED GENETIC ABERRATIONS WITHIN RADICAL RESECTED GLIOBLASTOMA MULTIFORME AND THEIR UTILITY IN AN INTENSIVE MULTIMODAL THERAPY

O. KALITA¹, M. HAJDUCH²

¹Department of Neurosurgery, University Hospital Olomouc, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University in Olomouc

²Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University in Olomouc

Key words: genetic aberration, Glioblastoma Multiforme, prognostic factors

Background

Patients with GBM continue to have a dismal prognosis, with a median survival of about 12 months.

Methods

This prospective population-based study is focused on the relation among the selected gene aberrations and overall survival of primary Glioblastoma Multiforme pa-



tients only with resection. We collected clinical data of 140 patients treated in our hospital from July 2006 to June 2014. All tumour samples were submitted to histologic analysis and were investigated for the aberrations of TP53, EGFR1, PTEN, MDM2, RB1, CCND1, BCR, 9p21 (CDKN2A, p16), 10p11, 19q13, 1p36, IDH1 mutation, and MGMT promoter methylation.

Results

The younger age, Karnofsky score and chemoradiotherapy (14.6 vs. 5.3 months in radiotherapy alone) at diagnosis were positive prognostic factors and smoking was a negative prognostic factor. Temporal lobe tumour origin was associated with a shorter period of Performance free status in the group with chemoradiotherapy. Relation with OS according to univariate Cox regression model: p53 high copy number (HCN), CCND1 HCN, 10p11HCN and partly MGMT promoter methylation were linked to prolonged OS.

Cox proportional regression models for survival revealed that TP53 HCN was associated with a prolonged OS of all patients and the chemoradiotherapy group. CCND1 HCN, 10p11HCN and partly MGMT promoter methylation significantly extended OS in the group with chemoradiotherapy. The effect of these gene changes on OS was reduced in the group of all patients.

Cox proportional regression models for survival revealed that TP53 HCN was associated with a prolonged OS of all patients and the chemoradiotherapy group. CCND1 HCN, 10p11HCN and partly MGMT promoter methylation significantly extended OS in the group with chemoradiotherapy. The effect of these gene changes on OS was reduced in the group of all patients.

Conclusion

Author made the efforts to gain clinical and genetic factors, which are easily usable in the clinical practice. Contrary literature data, there were confirmed TP53, CCND1 as predictive and prognostic factors.

e-mail ondrej.kalita@fnol.cz

KORELACE OBRAZU MR SPEKTROSKOPIE V OBLASTI HIPOKAMPU A POŠKOZENÍ KOGNITIVNÍCH FUNKCÍ U PACIENTŮ PO OZAŘOVÁNÍ MOZKOVY

T. KAZDA, P. POSPISIL, R. JANCALEK, M. BULIK, M. DOBIASKOVA, P. SLAMPA
Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

Klíčová slova: poradiační změny, hipokampus, poškození kognitivních funkcí

Úvod

Poškození kognitivních funkcí v důsledku poradiačních

změn v oblasti hipokampu je u pacientů s mozkovými metastázami v současné době široce studované téma. Ke kritickému zhodnocení přínosu šetření hipokampu v průběhu radioterapie je potřeba bližšího popisu patofyziologie hipokampálního poškození v korelaci se změnami kognitivních funkcí a kvality života. Cílem prezentované prospektivní investigativní studie je popis změn koncentrace neuronálního markeru N-acetylaspartátu (h-tNAA) v oblasti hipokampu po celomozkovém ozáření (whole brain radiotherapy – WBRT) a posouzení korelace se stavem kognitivních funkcí pacientů s mozkovými metastázami.

Materiál a metody

Třicet pět pacientů s mozkovými metastázami podstoupilo vstupní vyšetření multivoxelovou MR spektroskopii pro neinvazivní *in vivo* měření hipokampální koncentrace h-tNAA. Zároveň byly standardizovanou baterií testů hodnoceny kognitivní funkce s důrazem na paměť a dotazníkové šetření kvality života (EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-BN20). Spektroskopie hipokampů byla provedena na MR přístroji GE Medical Systems Discovery MR 750 3T. Oblast zájmu byla definována skrz celé temporální laloky s úpravou pozice voxelové vrstvy dle lokalizace hipokampů. Pro měření absolutní koncentrace h-tNAA ve voxelch, pokrývajících pravý a levý hipokampus, byl použit specializovaný software. Paměť pacientů byla hodnocena testy Auditory Verbal Learning Test (AVLT) and Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR). Byla hodnocena celková (TR) a opožděná výbavnost (DR) a rekognice (R). MR spektroskopie a testování kognitivních funkcí bylo zopakováno 4 měsíce po standardní WBRT (2 laterolaterální pole, dávka 10 x 3,0 Gy, 6 MV fotony, lineární urychlovač). Výsledky byly porovnány se vstupními daty, každý pacient sloužil jako svoje vlastní kontrola. Změny koncentrace h-tNAA a paměti byly vzájemně korelovány.

Výsledky

V pravém i levém hipokampu byl pozorován statisticky signifikantní pokles absolutní koncentrace h-tNAA (vpravo z 8,52 na 7,42 mM; -12 %, 95%CI: -7,6 až -16,4 %; vlevo z 8,64 na 7,60 mM; -12 %, 95%CI: -7,9 až -16,2 %). Statisticky signifikantní pokles v paměťových testech byl zaznamenán ve všech AVLT i BVMTR subtěstech s výjimkou AVLT rekognice. Pozitivní mírná korelace byla pozorována mezi poklesem h-tNAA levého hipokampu a AVLT TR ($r = +0,32$; $p = 0,24$) a AVLT DR ($r = +0,33$; $p = 0,22$) poklesem. Nepozorovali jsme pozitivní korelaci mezi změnami pravého hipokampu a změnami paměti. Signifikantní pokles některých složek kvality života byl



popisován v rámci subjektivního dotazníkového hodnocení, bez korelace s absolutní koncentrací h-tNAA.

Závěr

Popsali jsme pokles hipokampální koncentrace t-hNAA v reakci na WBRT. Naše výsledky podmiňují výzkum lateralit hipokampálního iradiačního poškození spolu s potřebou studií, zabývajících se významem zobrazovacích metod provedených před radioterapií mozku jakožto prediktivních biomarkerů pro diagnosticko-terapeutickou rozvahu v rámci personalizovaného přístupu v paliativní léčbě pacientů s mozkovými metastázami.

e-mail: 142058@mail.muni.cz

KOMPLIKACE PROTONOVÉ LÉČBY PO OPERACI EPENDYOMU IV. KOMORY MOZKOVÉ

J. MRAČEK¹, T. SVOBODA², J. FERDA³, V. PŘIBÁŇ¹

¹ Neurochirurgická klinika LF UK a FN Plzeň

² Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

³ Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

Klíčová slova: *ependyom, léčba protonovým svazkem, radionekróza*

Autoři prezentují případ nemocné, u které byl operačně radikálně odstraněn ependyom IV. komory mozkové. Po operaci byla indikována léčba protonovým svazkem, která vedla k rozvoji radionekrózy v oblasti prodloužené míchy s fatálními následky. V přednášce jsou analyzovány možné příčiny uvedené komplikace.

e-mail: mracekj@fnplzen.cz

SROVNÁNÍ KLINICKÝCH VÝSLEDKŮ A PROGNÓZA PACIENTŮ OPEROVANÝCH PRO GLIOBLASTOM V ELOKVENTNÍCH A NON-ELOKVENTNÍCH OBLASTECH MOZKU

R. TOMÁŠ, J. KLENER, J. ŠROUBEK, O. ŠOULA, S. RAEV, P. BUŠEK, A. ŠEDO

Neurochirurgické oddělení Nemocnice Na Homolce Praha Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK Praha

Klíčová slova: *glioblastom, resekce, v non-elokventní a elokventní oblasti*

Významným faktorem ovlivňujícím prognózu pacientů s glioblastomem je rozsah jeho chirurgické resekce. Funkční významnost oblasti může limitovat rozsah resekce ložiska tumoru a nutí neurochirurgy využívat všechny dostupné metody k ochraně významných mozkových funkcí. Na našem pracovišti používáme při resekcích glioblastomů u každého pacienta individuálně zvolenou kombinaci intraoperační elektrofyziologie (mapování a monitoring), awake kraniotomie, funkční MRI s traktografiemi, intraoperační MRI a resekce s využitím kyseliny 5-aminolevulové. Jako první v ČR jsme uvedli do praxe tzv. dynamické elektrofyziologické mapování pyramidové dráhy pomocí speciální odšáčky.

Do prospektivní studie bylo mezi lety 2011 a 2014 zařazeno 42 pacientů, kteří byli operováni pro glioblastom. U 17 pacientů se jednalo o elokventní lokalizaci tumoru, u zbylých 25 pacientů o non-elokventní lokalizaci. Obě skupiny byly srovnány stran výsledků.

U žádného z pacientů operovaných v non-elokventní oblasti jsme nezaznamenali pooperační zhoršení neurologických funkcí, zatímco u 2 pacientů operovaných v elokventní zóně došlo k trvalému zhoršení neurologického nálezu. Radikální resekce tumoru ve smyslu absence jakéhokoliv sytícího se rezidua na intraoperační či pooperační MRI jsme dosáhli u 64% pacientů v non-elokventních oblastech a u 41% pacientů v elokventních oblastech. Medián průměrného přežití pacientů operovaných v non-elokventní oblasti byl 51 týdnů, čtyři pacienti z 25 však nadále žijí. Medián průměrného přežití u pacientů v elokventní oblasti byl prozatím 48 týdnů, tři pacienti ze 17 nadále žijí. Rozdíl není statisticky významný.

Přes rozdíl v počtu radikálních resekcí v non-elokventních a elokventních oblastech se prognóza pacientů v obou skupinách menšího souboru nijak významně nelišila. Nové neurologické deficity jsme zaznamenali pouze u operací v elokventních oblastech. Naším cílem je nadále radikální resekce enhancujícího ložiska u glioblastomů s využitím všech metod pro prevenci vzniku nového deficitu.

Podpořeno grantem GA ČR 15-31379A.

e-mail: robert.tomas@homolka.cz



ZÁKLADNÍ ONKOLOGICKÝ VÝZKUM V ČR

EXPERIMENTÁLNÍ MODEL Y CHEMOREZISTENCE NÁDOROVÝCH BUNĚK

T. ECKSCHLAGER, J. PLCH, J. HRABĚTA, M. BELHAJOVÁ
Klinika dětské hematologie a onkologie,
2. LF UK a FN Motol, Praha

Klíčová slova: chemorezistence, cytostatika,
protinádorové buňky

Rezistence nádorů k cytostatikům je významný medicínský problém, a je proto předmětem intenzivního výzkumu. Vznik sekundární chemorezistence je většinou vysvětlován selekcí rezistentních subklonů nádorových buněk, tzv. Darwinovská selekce. Nicméně existuje i tzv. epigenetická rezistence vyvolaná dynamickou geneticky nepodmíněnou heterogenitou buněčné populace. Dalším mechanismem, který se významně podílí na rezistenci, je hypoxie, která často postihuje zvláště větší nádory. Hypoxie reguluje expresi přibližně 1 % genů, které hrají roli v řadě signálních drah a které ovlivňují buněčné procesy včetně odpovědi na cytostatika.

Cíle

Demonstrovat experimentální modely použitelné ke studiu chemorezistence in vitro.

Metodika

Ke studiu chemorezistence k jednotlivým cytostatikům se využívají nádorové buněčné linie dlouhodobě kultivované se stoupající koncentrací příslušného cytostatika. Takto připravené chemorezistentní linie si rezistenci podrží dlouhodobě i bez přítomnosti cytostatika a od „mateřských“ buněk se liší i v genomu. Jiným modelem je malá subpopulace buněk, které přežijí jednorázovou kultivaci ve vysoké koncentraci cytostatika. Tyto buňky se geneticky neliší od „mateřské“ populace a většinou i s chemorezistencí neudrží po delší dobu. Dalším modelem je buněčná linie připravená z chemorezistentního relapsu. Tyto buňky mívají vlastnosti Darwinovsky selektovaných modelů. Posledním modelem, užívaným v našich laboratořích, je kultivace buněk v hypoxických podmínkách, kdy jsou buňky rezistentní pouze po dobukultivaci v hypoxii.

Výsledky

Použití výše uvedených modelů umožňuje demonstrovat jednotlivé mechanismy chemorezistence: (i) zvýšený

efflux anebo snížený influx léku do buňky; (ii) modifikaci, snížení nebo zvýšení exprese cílové molekuly; (iii) změny exprese nebo aktivity enzymů aktivujících nebo detoxifikujících léky; (iv) indukce antiapoptotických nebo inhibice proapoptotických buněčných mechanismů; (v) farmakologické a fyziologické faktory, jako je dostupnost léku v místě nádoru nebo jeho metabolismus, tyto mechanismy zpravidla nelze studovat in vitro.

Závěry

Naše modely vždy nalezly přítomnost více faktorů odpovědných za vznik chemorezistence, což vysvětluje i malou úspěšnost léků inhibujících chemorezistenci (inhibitory P-glykoproteinu, Bcl-2 antisense oligonukleotidy) v klinické praxi. Tyto chemorezistentní buněčné modely mají významné místo i v testování protinádorových látek.

e-mail: tomas.eckschlager@lfmotol.cuni.cz

IMUNOONKOTERAPIE U AKUTNÍCH A CHRONICKÝCH MYŠÍCH NÁDORŮ

B. ŘÍHOVÁ¹, T. ETRYCH², M. ŠÍROVÁ¹, V. ŠUBR²,
K. ULBRICH², M. KOVÁŘ¹

¹ Mikrobiologický ústav AV ČR, v.v.i., Praha

² Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i., Praha

Klíčová slova: imunoonkoterapie, doxorubicin,
myší nádorové modely

Úvod

DOX^{HYD}-HPMA je doxorubicin navázaný na syntetický polymerní nosič na bázi N-(2-hydroxypropyl) methakrylamidu (HPMA), a to pomocí hydrazonové vazby. Ta zaručuje stabilitu polymerního léčiva v krevním oběhu (pH = 7,0) a lokální uvolnění původního léčiva v acidickém prostředí nádoru a uvnitř buněk, kde je pH endozomů a lysozomů kolem 5,0. Jedná se o účinné protinádorové léčivo se sníženou vedlejší toxicitou a schopností navodit imunogenní buněčnou smrt (ICCD), během které dochází k uvolnění velkého množství nádorových antigenů. Léčivo tak může působit jako endogenní vakcína.

Cíl

U dvou myších nádorových modelů, tj. T-buněčného lymfomu EL 4 a karcinomu mléčné žlázy 4T1 zjistit účinek současné léčby subterapeutickou dávkou DOX^{HYD}



-HPMA a monoterapií a kombinovanou terapií pomocí anti-CTLA-4 a anti-PD-1 inhibitorů imunitních check-pointů (mAbs).

Metodika

Osmý nebo devátý den po vzniku nádoru byl myším podán i.v. DOX^{HYD}-HPMA v dávce 7 mg/kg a následný den a pak ještě ob den i.v. 5 x mAbs v dávce 5 mg/kg.

Výsledky

Po léčbě samotnými monoklonálními protilátkami jsme nezaznamenali žádné dlouho přežívající jedince (LTS). Na druhé straně více než 60% myšek přežilo, pokud byly současně léčeny suboptimální dávkou DOX^{HYD}-HPMA a mAbs.

Závěr

Chronický model a lymfom reagují na léčbu podstatně lépe než model akutní anebo karcinom. Kombinace mAbs a subterapeutické dávky cytostatika má významný protinádorový efekt jak u EL4, tak u 4T1.

e-mail: rihova@biomed.cas.cz

VÝZNAM NEKÓDUJÍCÍCH RNA U KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

O. SLABÝ, P. VYCHYTILOVÁ-FALTEJSKOVÁ

Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

Klíčová slova: kolorektální karcinom, nekódující RNA

Úvod

Kolorektální karcinom (KRK) patří mezi nejčastější nádorová onemocnění v České republice a je druhou nejčastější příčinou nádorových úmrtí. Hlavním důvodem vysoké mortality je neexistence vhodných markerů pro časnou diagnostiku. Jedním z moderních přístupů molekulární charakterizace nádorů je analýza mikroRNA (miRNA). MiRNA jsou krátké nekódující RNA, regulující posttranskripčně genovou expresi. Mnohé studie prokázaly jejich deregulované hladiny nejen v nádorové tkáni, ale též v tělních tekutinách.

Cíl

Ověřit možnost využití cirkulujících miRNA pro časnou diagnostiku či určení prognózy pacientů s KRK.

Metodika

Expresí miRNA v krevním séru 96 zdravých dárců, 144 pacientů s KRK a 36 pacientů s polypy/adenomy byla analyzována pomocí sekvenování nové generace (NGS, MiSeq, Illumina). Ze vzorků byla izolována celková RNA obohacená o frakci krátkých RNA (miRNeasy Serum/Plasma kit, Qiagen), byla změřena koncentrace a čistota (NanoDrop ND-1000) a rovněž kvalita (Agilent Bioanalyzer 2100) získané RNA, která byla využita pro přípravu cDNA knihovny (TruSeq Small RNA Sample PrepKit, Illumina), jež byla následně podrobena hlubokému sekvenování. Data byla analyzována pomocí standardních i vícedimenzionálních biostatistických metod. Vybrané miRNA byly dále validovány na nezávislém souboru 283 pacientů a 180 zdravých dárců pomocí RT-qPCR (Quant Studio, Applied Biosystems).

Výsledky

Bylo identifikováno 54 miRNA s deregulovanou expresí v krevním séru pacientů s KRK. Zároveň bylo nalezeno 26 miRNA se signifikantně změněnými hladinami u pacientů s polypy či adenomy. Validační fáze potvrdila významně zvýšené hladiny miR 376c-3p, miR-27a-3p, miR-21-5p, miR-142-5p a miR 23a 3p v krevním séru pacientů s KRK v porovnání se zdravými dárci. Následně byl sestaven diagnostický panel miRNA (miR-23a-3p, miR 27a-3p, miR 142-5p, miR-376c-3p), na základě jehož exprese bylo možné odlišit KRK pacienty od zdravých dárců se senzitivitou 89% a specificitou 81% (AUC = 0,922). Zároveň byl sestaven prognostický panel miRNA (miR-23a-3p, miR-376c-3p), s jehož využitím bylo možné stanovit prognózu pacientů nezávisle na klinickém stadiu onemocnění (HR 2,3; 95% CI 1,44–3,66; P < 0,0004).

Závěr

Expresní profilování cirkulujících miRNA patří mezi moderní přístupy identifikace biomarkerů pro časnou diagnostiku nádorových onemocnění a určení prognózy či léčebné odpovědi pacientů. Sekvenování nové generace umožňuje nejen analýzu deregulovaných miRNA, ale též identifikaci nových miRNA a jejich izoforem.

e-mail: on.slaby@gmail.com

NANOVLÁKENNÉ NOSIČE PRO LOKÁLNÍ APLIKACI PROTINÁDOROVÝCH LÉČIV

J. ŠÍRC, O. JANOUŠKOVÁ

Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i.



Klíčová slova: nanovláknenné nosiče, protinádorová léčiva

Lokální aplikace protinádorových léčiv přináší vedle systémové terapie řadu výhod, a to především vyšší koncentraci léčiva v místě aplikace, prodlouženou dobu účinku v nádorové tkáni a minimalizaci vedlejších účinků společně s nižším celkovým zatížením organismu léčivem. Nanovláknenné nosiče z biokompatibilních polymerů jako depa protinádorových léčiv jsou nově studované systémy, které umožňují pomocí vhodného nastavení parametrů uvolňovat léčiva dle terapeutických požadavků.

Cíl

Základním cílem výzkumu je vývoj a příprava biokompatibilních nanovláknenných nosičů s protinádorovými léčivy, jejich detailní charakterizace, studium kinetiky uvolňování léčiv a sledování jejich protinádorových účinků.

Metodika

Bezjehlový elektrospining byl využit pro přípravu nanovláknenných nosičů na bázi polylaktidu (PLA) s modelovým cytostatikem paklitaxelem. Pro ovlivnění kinetiky uvolňování hydrofobního léčiva byly nosiče modifikovány přidáním amfifilních molekul polyetylen glykolu (PEG) o různých molekulových hmotnostech. Uvolňování léčiva bylo charakterizováno v laboratorních podmínkách pomocí HPLC/UV-VIS detekce. Cytotoxická aktivita byla testována pomocí *in vitro* experimentů na několika lidských buněčných liniích. Antiangiogenní účinky uvolňovaného paklitaxelu byly sledovány pomocí experimentů na chorioalantoidní membráně.

Výsledky

Byl optimalizován proces přípravy polylaktidových nanovláken obsahujících s 1 nebo 10 hm. % paklitaxelu a 15 hm. % PEG o molekulových hmotnostech 6000, 20 000 a 35 000 g/mol. S využitím SEM a fyzikálně-chemických metod byly potvrzeny nanovláknenné struktury požadovaných parametrů s homogenně inkorporovanými přidanými látkami. Přídavek PEG ovlivňuje rychlost a celkové množství uvolněného paklitaxelu, který by se vzhledem ke své hydrofobní struktuře z polymerních nosičů uvolňoval jen minimálně. Biologická aktivita resp. cytotoxické vlastnosti připravených nanovláknenných systémů a jejich antiangiogenní účinky byly hodnoceny a potvrzeny pomocí *in vitro* experimentů na lidských neuroblastomových buněčných liniích a liniích odvozených z prsního a prostatického adenokarcinomu a na chorioalantoidních membránách.

Závěr

Dosavadní výsledky výzkumu naznačují, že polymerní nanovláknenné nosiče protinádorových léčiv mohou mít výrazný terapeutický potenciál, jako lokální depa, často hydrofobních léčiv, pro zvýšení efektivity terapie a minimalizace vedlejších účinků.

e-mail: sirc@imc.cas.cz

HPV ASOCIOVANÉ NÁDORY A PŘEDPOKLÁDANÁ ÚČINNOST VAKCINACE NA JEJICH INCIDENCI

R. TACHEZY, E. HAMŠÍKOVÁ, J. ŠMAHELOVÁ, M. SALÁKOVÁ
Katedra genetiky a mikrobiologie,
Přírodovědecká fakulta UK, Praha
NRL pro papilomaviry, Ústav hematologie
a krevní transfuze, Praha

Klíčová slova: HPV, vakcinace

Infekční agens jsou zodpovědné za 15 % z 10 milionů lidských malignit, které jsou každý rok celosvětově diagnostikovány a lidské papilomaviry (HPV) vyvolávají 30 % z těchto nádorů. První indicie o spojení HPV s malignitou u lidí byla dokumentována u pacientů s dědičným, vzácným onemocněním kůže *epidermodysplasia verruciformis*, později byly HPV izolované z nádorů hrdla děložního. Dnes jsou HPV prokazatelně spojené s celou řadou malignit mužů i žen. Od roku 2006 jsou dostupné vakcíny, chránící proti typům HPV, které nejčastěji vyvolávají nádory a externí genitální léze (EGL) u lidí. Vakcíny prokázaly svou bezpečnost a imunogenost a výsledky ze zemí, kde začali s plošnou vakcinací téměř před 10 lety, ukazují jejich účinnost při snižování incidence EGL i prekanceróz invazivních HPV-asociovaných malignit.

Vzhledem k tomu, že se prevalence HPV-specifických protilátek a zastoupení HPV genotypů liší dle geografické lokalizace, provedli jsme v České republice před uvedením HPV vakcín na trh řadu studií HPV prevalence a distribuce genotypů a HPV-specifických protilátek. Výsledky těchto studií nám umožnily vypočítat očekávaný pokles incidence HPV-asociovaných onemocnění, spojených s infekcí vakcinálními typy HPV, ke kterému by mělo dojít po zavedení plošného očkování proti HPV. Plošné zavedení vakcinace v České republice, s dostatečným pokrytím, by mělo v dlouhém výhledu vést k eliminaci dvou třetin ročně diagnostikovaných případů karcin-



nomu hrdla děložního, vulvy a anu a orofaryngeálního karcinomu.

e-mail: tachezr@natur.cuni.cz

GENETICKÉ A FENOTYPICKÉ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINNOST LÉČBY U NEMOCNÝCH S NÁDORY TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

P. VODIČKA^{1,3,4}, P. SOUČEK^{2,3}, J. SLYŠKOVÁ^{1,4}, A. ČUMOVÁ^{1,4}, T. KUNICKÁ^{2,3}, B. PARDINI⁵, A. NACCARATI^{1,5}, L. VODIČKOVÁ^{1,3,4}, V. VYMETÁLKOVÁ^{1,4}, P. BENDOVÁ^{1,4}, K. JIRASKOVÁ^{1,4}, L. BÁRTŮ^{1,4}, S. VODÉNKOVÁ^{1,4}, V. LIŠKA³, M. KROUPA^{1,3}, D. SLIVA⁶, A. OPATTOVÁ^{1,4}

¹ Ústav experimentální medicíny AV ČR, Praha

² Státní zdravotní ústav, Praha

³ Biomedicínské centrum, LF UK, Plzeň

⁴ 1. LF UK, Praha

⁵ Human Genetics Foundation, Turín, Itálie

⁶ Purdue Research Park, Indianapolis, IN, USA

Klíčová slova: nádory tlustého střeva, nádory konečníku, genetické a fenotypické faktory

Nádory tlustého střeva a konečníku (CRC) jsou komplexním onemocněním, charakterizovaným genomovou a chromozomální nestabilitou. Nádorová heterogenita a rozdíly v mikroprostředí zásadně ovlivňují léčebný režim a lze předpokládat, že odpověď jedince na léčbu souvisí s variacemi v genetických i epigenetických drahách. Při léčbě CRC představuje 5-fluorouracil (5-FU) široce užívanou látku, a to zejména v kombinacích s dalšími protinádorovými léčivy. 5-FU interferuje s nukleosidovým metabolismem inhibicí pyrimidinovýchází a může rovněž být inkorporován do nukleových kyselin RNA a DNA, což vede k cytotoxicitě a p53-dependentní buněčné smrti především nádorových buněk. V současnosti 10–15% pacientů s CRC dobře odpovídá na léčbu 5-FU. V našich studiích mapujeme transport 5-FU, jeho biotransformaci a jeho odstraňování z DNA s cílem ustanovit prospektivní ukazatele, využitelné v individualizovaných terapeutických schématech. Dále studujeme posttranskripční regulace, zprostředkované mikroRNA a dlouhými nekódujícími (lnc) RNA ve vztahu k DNA opravám, riziku vzniku onemocnění a účinnosti chemoterapie. Genové varianty (např. jednonukleotidové polymorfismy) v místech pro vazbu mikroRNA v genech ho-

mologní a nehomologní DNA opravy naznačují zajímavé vztahy vzhledem k prognóze CRC a jeho léčbě. Varianty v místech pro vazbu mikroRNA v genu *SMUG1* (uracil-glykosyláza) pak významně ovlivňují přežívání pacientů s CRC léčených 5-FU, což dokládá důležitost polymorfizmů v regulatorních mikroRNA vazebných místech. U pacientů s CRC jsme pak současně stanovovali genové exprese 5-FU glykosyláz v nádorové tkáni a střevní referenční sliznici spolu s proteinovou expresí imunohistochemickou metodou. Snažíme se rovněž mapovat aktivity *SMUG1* and *UNG1*, 2 v buněčných lyzátech, a to jako další ukazatel interakce 5-FU s genetickou informací. Řada našich studií stanovovala kapacitu DNA opravy jednak jako biomarker incidence CRC, jednak jako ukazatel odpovědi na terapii v dlouhodobé studii. V poslední době jsme provedli celou řadu mechanistických studií, zaměřených na mechanismus účinku 5-FU a jeho synergistické působení s přírodními látkami (*Ganderma lucidum*, GLC). Výsledky ukazují, že extract z GLC významně zvyšuje cytotoxicitu a genotoxicitu 5-FU u CRC buněčných linií s různým funkčním stavem p53. Z výsledků lze usoudit, že extract z GLC může ovlivnit odpověď p53 knock-out buněk, které jsou jinak vůči 5-FU velmi málo citlivé. Závěrem můžeme říci, že pouze s použitím různých biomarkerů lze zmapovat fenotyp onemocnění, odhadnout individuální odpověď na terapii a načrtnout její další strategii.

Práce vznikla na základě projektů AZV 15-27580A, 15-26535, GACR 15-14789S a COST CZ-LD14050.

e-mail: pvodicka@biomed.cas.cz

POSTERY

MICROSATELLITE INSTABILITY AS A PROGNOSTIC FACTOR IN STADIUM II COLON CANCER PATIENTS A METAANALYSIS OF PUBLISHED LITERATURE

I. GKEKAS^{1,2}, L. PECEN³, K. STRIGÁRD¹, R. PALMQUIST⁴, U. GUNNARSON¹, J. NOVOTNY^{1,2}

¹ Department of Surgical and Perioperative Sciences, Umeå University, Umeå, Sweden

² Dept. Surgery, Sunderbysjukhus, Luleå, Sweden

³ Faculty Hospital Pilsen, Charles University, Prague, Czech Republic

⁴ Department of Medical Biosciences/Pathology, Umeå University, Umeå, Sweden



Background

The prognostic role of microsatellite instability (MSI) in stage II colon cancer patients remains controversial despite it has been investigated in a number of studies. Hazard ratios differ considerably among these studies. We performed a meta-analysis to define the significance of MSI in this group of patients.

Methods

Studies indexed in PubMed presenting separate data on MSI status and survival outcomes for stage II colon cancer patients have been analyzed using fixed-effect meta-analysis of hazard ratio according to the method of Peto.

Results

Analysis was performed on 19 studies including 5990 patients. Eight studies included some, in two studies not explicitly defined, cohort of rectal cancer patients. MSI was detected in 20.8% of the patients. Hazard ratio (HR) for overall survival (OS) of MSI vs. MSS for the entire population: 0.73 (95% confidence interval (CI): 0.33–1.65); HR disease free survival (DFS) 0.60 (95% CI: 0.27–1.32). No statistical significant difference was found when comparing studies analyzing MSI with genotyping (MG) and immunohistochemistry (IHC) (MG vs. IHC: HR OS 0.45, 95% CI 0.10–2.05 vs. 0.95, 95% CI 0.57–1.58; HR DFS 0.51, 95% CI: 0.14–1.85 vs. 0.67, 95% CI 0.26–1.70). However, numerically MSI determinative with genotyping shows remarkable lower hazard ratios (further from HR equal to one) for both OS and DFS.

Separate analysis of studies investigating colon cancer patients only showed HR OS 0.72 (95% CI: 0.31–1.71); HR DFS 0.60 (95% CI: 0.27–1.31).

Conclusions

No significant relation was found between MSI status and survival outcomes. Routine determination of MSI status to guide post operative management of stage II colon cancer patients cannot be recommended based on the presently included studies.

Funding

This study was supported from the unrestricted grant of Cancer for skningsfonden Norrland/Lions Cancer for skningsfond LP 14-2065 and Akademisk Miljö NLL-576531.

e-mail: ioanniskekas@nll.se

IDH AND MGMT – BIOMARKERS IN GLIOMAS

M. HOUDOVA-MEGOVA, J. DRABEK, R. TROJANEC, V. KOUDELAKOVA, J. VRBKOVA, O. KALITA, S. MLCOCHOVA, M. RABCANOVA, M. HAJDUCH
Laboratory of Experimental Medicine, Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc, Olomouc Department of Neurosurgery, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University in Olomouc, Olomouc

Introduction and Goal

Gliomas are the most common, malignant, and highly infiltrating diffuse brain tumors and their prognosis still remains unfavorable despite aggressive therapy. Recently, new World Health Organization (WHO) classification of tumors of central nervous system established an important role of *IDH* mutations in glioma diagnostics. We investigated association of *IDH* mutations with other molecular genetic markers and clinical characteristics of glioma patients, especially with well-known predictive glioma biomarker – *MGMT*.

Material and Methods

A group of 153 glioma patients was retrospectively analyzed for the presence of *IDH* mutations by competitive amplification of differentially melting amplicons PCR. Copy number of *EGFR*, *p53*, *RB1*, *MDM2*, *CDKN2A* genes and 1p, 19q and 10p chromosomal regions were investigated by fluorescent *in situ* hybridization. *MGMT* promoter methylation status was determined by bisulfite conversion followed by methylation-specific PCR.

Results

36 *IDH1* R132H, 1 *IDH1* R132C and 0 *IDH2* R172K mutations were found. In the group of all gliomas, 50% harbored the *MGMT* methylation, 25% *EGFR* amplification, 30% *CDKN2A* loss, 30% 1p loss, 25% *RB1* loss, 16% *p53* loss, 20% 10p loss, 17% 19q loss, 9% 1p/19q co-loss, 24% *MDM2* gain. *IDH1* mutations were positively associated with *MGMT* methylation, 1p/19q co-loss and negatively associated with *EGFR* amplification and 10p loss. Overall survival of *IDH1* mutated glioblastomas were almost 3 times longer than these without *IDH1* mutations ($P = 0.035$), unlike *MGMT* methylated vs. unmethylated glioblastomas ($P = 0.166$).



Conclusion

We investigated association between *IDH* status and other analyzed molecular genetics and clinical characteristics in glioma patients. Our findings demonstrated that in glioblastomas, *IDH1* mutations are probably stronger prognostic markers than *MGMT* methylation. We suggested *IDH1/2* mutations analysis as a prime procedure in glioma sample genetic examination.

This work was supported by grants: NT 13581, TE02000058, NPU LO1304.

e-mail: Magdalena.megova@upol.cz

COMPARISON OF COBAS® 4800 HPV, PAPILOCHECK® HPV – SCREENING, AND LMNX GENOTYPING KIT HPV GP FOR DETECTION OF HPV DNA IN CERVICAL AND CERVICOVAGINAL SWABS

H. JAWOREK¹, V. KOUDELÁKOVÁ¹, J. DRÁBEK¹, R. SLAVKOVSKÝ¹, I. OBORNÁ², J. BŘEZINOVÁ³, B. ZBOŘILOVÁ⁴, J. VRBKOVÁ¹, M. HAJDÚCH¹

¹ Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc

² Dept. of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Olomouc, Olomouc

³ Arleta IVF Ltd., Kostelec nad Orlicí

⁴ Fertimed Ltd., Fertimed Ltd., Olomouc

Introduction

Cervical cancer is the seventh most common malignancy caused by persistent infection high-risk human papillomavirus (HPV) infection. In the Czech Republic, the cytology-based cervical cancer screening has been available since 2008. It has been already proven that HPV-based cervical cancer screening is more effective and efficient for prevention of invasive cervical cancer and its mortality than cytology-based screening.

The aim of this study was to compare the sensitivity and specificity of three PCR-based HPV DNA detection assays: cobas® 4800 HPV Test (Roche), PapilloCheck® HPV-Screening (Greiner Bio-One), and LMNX Genotyping Kit HPV GP (Diassay).

Material and Methods

In this project, 1,198 cervical swabs obtained by physicians and 176 cervicovaginal swabs obtained by self-

-sampling were analysed for the presence of 14 hrHPV genotypes using two or three DNA assays and consensual result was established. DNA was isolated by cobas × 480 automatic extraction. All samples were tested by cobas® 4800 HPV Test and PapilloCheck® HPV-Screening test. 372 samples have been also tested by LMNX Genotyping Kit HPV GP.

Results and discussion

HPV DNA was detected in 21.2% of samples (21% of cervical swabs and 22.7% of cervicovaginal swabs). The cobas® 4800 HPV Test was the most sensitive and the most specific method for hrHPV detection. Sensitivity (SE) and specificity (SP) of LMNX Genotyping Kit HPV GP (SE = 0.947; SP = 0.957; κ = 0.883) was almost as high as cobas® 4800 HPV (SE = 0.983, SP = 0.992, κ = 0.970). Despite the lower sensitivity of PapilloCheck® HPV-Screening, its specificity was very high (SE = 0.897, SP = 0.989, κ = 0.906).

Our results could be affected by DNA isolation technique which is optimal for cobas® 4800 HPV Test but is not recommended for PapilloCheck® HPV-Screening and LMNX Genotyping Kit HPV GP tests.

In conclusion, all the detection methods evaluated were highly sensitive and specific for hrHPV detection in clinician-collected cervical swabs as well as in self-sampled cervicovaginal swabs.

Study funding/competing interest(s)

IGA_LF_2015_010, CZ.1.05/3.1.00/14.0307.

Authors claim no conflict of interests.

e-mail: hana.jaworek@upol.cz

KURATIVNÍ CHEMORADIOTERAPIE U ANÁLNÍHO SPINOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

R. LOHYNSKÁ, E. MAZANÁ, H. STANKUŠOVÁ, M. JIRKOVSKÁ, B. MALINOVÁ, V. ČMEJLOVÁ
Onkologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Klíčová slova: anální spinocelulární karcinom, chirurgická excize, kurativní radioterapie

Úvod

Anální dlaždicobuněčný karcinom je vzácný nádor s narůstající incidencí v souvislosti s HPV infekcí a imuno-



deficity. V léčbě se uplatňuje multidisciplinární přístup. Časná příznivá stadia nádorů análního okraje (T1 N0 M0 G1) mohou být léčena samostatnou chirurgickou excizí (R0 s dostatečným 5mm okrajem). Nádory análního kanálu a pokročilejší stadia nádorů análního okraje (nebo v případě pozitivních resekcí okrajů po lokální excizi časných stadií) je metodou volby kurativní radioterapie a chemoradioterapie.

Soubor pacientů a metodika

V letech 1998–2014 bylo na Onkologické klinice FN Motol léčeno 92 pacientů se spinocelulárním análním karcinomem. Celkem 92 % pacientů bylo léčeno radikálně s kurativním záměrem a 8 % pacientů bylo ozařeno paliativně. Teleterapie byla provedena konformní technikou a od roku 2013 technikou IMRT. Boost byl u 50 % pacientů proveden teleterapií, u 37 % brachyterapií a u 13 % byla použita pro boost kombinace TRT a BRT. Chemoterapie byla podána u 78 % pacientů (z toho jako konkomitantní CHRT u 51 %, ostatní jsou různé kombinace neoadjuvantní a konkomitantní a adjuvantní CHT). Medián doby od biopsie do zahájení RT je 57 dní (17–129 dní). Medián trvání celé série RT (TRT + BRT) je 54 dní (13–164 dní).

Výsledky

Medián věku v době diagnózy je 60 let (30–90 let), převažují v 80 % ženy. Aktivní či bývalí kuřáci tvoří 59 % pacientů. Klinické stadium I + II bylo u 41 % a klinické stadium III + IV u 59 %. Kompletní remise byla dosažena u 92 % hodnotitelných pacientů podstupujících radikální terapii. Medián celkového přežití pacientů léčených paliativně je 12 měsíců a u pacientů léčených radikálně 124 měsíců od zahájení léčby. Pacienti, kteří nedosáhnou kompletní remise (8 % v radikální léčbě), mají průměrné přežití 10 měsíců. Pacienti v kompletní remisi po léčbě mají očekávaný medián přežití 136 měsíců. Celkové přežití v 5 letech je 61 %, v 10 letech 56 % a v 15 letech od zahájení léčby 30 % radikálně léčených pacientů. Přežití bez nemoci je ve 2 letech 74 % a od 3. roku (až do 16. roku) sledování nedošlo k relapsu a bez nemoci přežívá 71 % pacientů. Lokální kontrola je v 5, 10 a 15 letech od léčby 89 %.

Faktory, které v univariační analýze statisticky signifikantně příznivě ovlivňují celkové přežití, jsou ženské pohlaví, dobrý celkový stav ECOG, méně pokročilé klinické stadium a N stadium a aplikace chemoterapie. Faktory, které příznivě ovlivňují přežití bez nemoci, jsou

ženské pohlaví, dobrý celkový stav ECOG, nižší stadium N, léčba od roku 2008 a aplikace chemoterapie. Lokální kontrola je ovlivněnapříznivě ženským pohlavím, dobrým celkovým stavem ECOG, méně pokročilým N stadiem a aplikací chemoterapie. Na regionální kontrolu má příznivý vliv ženské pohlaví, dobrý celkový stav ECOG, nižší klinické stadium a stadium N, léčba od roku 2008 a později a aplikace chemoterapie.

V multivariační analýze byla jediným významným faktorem zlepšujícím celkové přežití a přežití bez nemoci aplikace chemoterapie s radioterapií.

U 12 % pacientů po radikální léčbě došlo ke vzniku vzdálených metastáz a to do 2 let od léčby (více u vyššího klinického stadia a horšího N stadia a bez aplikace CHT).

Léčba kurativní RT či CHRT je provázena očekávatelnou toxicitou, v menšině i vyššího gradu (akutní kožní toxicita G3 u 54 % a G4 u 2 % pacientů; akutní GIT toxicita G3 + G4 u 11 %, leukopenie G3 + G4 u 8 %, trombocytopenie G3 + G4 u 6 %; nebyla zaznamenána genitourinární toxicita vyšší než stupeň G2 a anémie vyšší než G2; mortalita na jiné komplikace během léčby je 1 %.

Interval bez kolostomie je ve 2 letech od zahájení léčby 90 % a v 5 letech 88 % (ve 4 % byla kolostomie provedena vstupně před zahájení RT, ve 4 % byla provedena pro perzistenci či lokální recidivu a ve 4 % byla provedena pro pozdní poradiační komplikace).

V našem souboru nebyla prokázána závislost na čekací době, ani na celkovém trvání ozařovací série.

Závěr

Standardní technikou zevní radioterapie je IMRT na oblast tumoru a oblast uzlin inguinálních, zevních ilických, vnitřních ilických, obturátorových, distálních společných ilických, presakrálních a distální části mezorekta u většiny pacientů. Boost je zvolen dle rozsahu tumoru, buď brachyterapií, či teleterapií. Konkomitantní chemoradioterapie je nejvhodnější s fluorouracilem a mitomycinem, přínos konkomitantní CHRT je prokázán u všech klinických stadií. Neoadjuvantní či adjuvantní CHT nepřináší léčebný benefit. Výskyt vzdálených metastáz je u zhruba 10–15 % pacientů. Anální karcinom je onemocnění vyléčitelné kurativní chemoradioterapií i v pokročilem lokoregionálním stadiu. Přežití bez známek nemoci



je v našem celém souboru radikální léčby 70% v 15 letech po léčbě.

e-mail: lohynska@fnmotol.cz

KOMPLETNÍ RADIOLOGICKÁ REMISE DISEMINOVANÉHO HIGH-GRADE SERÓZNÍHO ADENOKARCINOMU OVARIA PO KOMBINOVANÉ LÉČBĚ CYKLOPLATINA + PAKLITAXEL + BEVACIZUMAB

VM. MATĚJKA¹, P. VLASÁK², J. FÍNEK¹

¹ Oddělení onkologické a radioterapeutické, FN Plzeň

² Gynekologicko-porodnická klinika FN Plzeň

Klíčová slova: karcinom ovaria, radiologická remise, kazuistika

Úvod:

Karcinomy ovarii jsou prognosticky nejhorší gynekologickou malignitou. Základem jejich léčby ať již v neoadjuvantním, adjuvantním, či paliativním plánu je kombinace cytostatik paklitaxel a cykloplatina. V paliativním záměru prokázal svůj efekt bevacizumab přidáním k výše zmíněnému cytostatickému protokolu, kdy je možné v jeho léčbě následně pokračovat jako v monoterapii, a to až do celkového času 15 měsíců v případě absence progresu. V naší kazuistice představujeme případ nemocné, u níž bylo touto léčbou dosaženo kompletní remise.

Kazuistika

Pacientka, 66 let, se vstupně inoperabilním tumorem v pánvi s metastatickým postižením seróz v dutině břišní. Histologicky se jednalo o high-grade serózní adenokarcinom v.s. origem v pravém ovariu – cT4 cN1 cM1 G3 (22. 5. 2015). U nemocné jsme zahájili chemoterapii CPT + paklitaxel s neoadjuvantním cílem, ale při second-look operaci po třech cyklech léčby byla potvrzena inoperabilita nálezu (8. 9. 2015). Nadále jsme tedy pokračovali v systémové léčbě, nyní již zřetelně s paliativním záměrem. K chemoterapii byl přidán bevacizumab (od 9/2015). Od 3/2016 jsme pro špatnou toleranci pokračovali v Avastinu v monoterapii. Kontrolní PET/CT (27. 9. 2016) bylo provedeno po dokončení celkem 13 cyklů Avastinu a neprokázalo v rozsahu vyšetření viabilní FDG akumulující neoplazii.

Závěr

Na kazuistice pacientky s diagnózou diseminovaného high-grade serózního karcinomu, který nebylo možné

již vstupně chirurgicky resekovat, jsme demonstrovali velmi dobrý efekt bevacizumabu v léčbě generalizovaného ovariálního karcinomu.

e-mail: matejkavm@fnplzen.cz

AXITINIB V LÉČBĚ METASTATICKÉHO RENÁLNÍHO KARCINOMU

I. RICHTER¹, J. DVOŘÁK², V. HEJZLAROVÁ¹, J. BARTOŠ¹

¹ Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, Liberec

² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Klíčová slova: renální karcinom, toxicita léčby, celkové přežití, přežití

Cíl

Vlastní retrospektivní zhodnocení účinnosti a tolerance axitinibu.

Pacienti a metody

Celkem jsme hodnotili 11 pacientů s metastatickým karcinomem ledviny. Všichni pacienti byli předléčení sunitinibem. Axitinib byl zahájen u všech pacientů v dávce 10 mg/den, ve 2 denních aplikacích. Léčebnou odpověď jsme hodnotili pomocí RECIST 1.1 kritérií na podkladě zobrazovacích metod. Hodnotili jsme celkové přežití (OS) a přežití bez známek progresu (PFS).

Výsledky

Celkem jsme pozorovali toxicitu léčby u každého pacienta, převážně stupně I a II. Celkem 3 pacienti byli akutně hospitalizováni pro toxicitu léčby. Jeden pacient zemřel na hemoptýzu. Nepozorovali jsme kompletní remisi onemocnění. Parciální remisi jsme pozorovali u 3 pacientů (27,2%), stabilizaci nálezu u 5 pacientů (45,5%), progresu byla primárně popsána u 3 pacientů (27,2%). Medián PFS byl 13,9 měsíce (95% CI 4,2–14,9 měsíce). Medián celkového přežití zatím nebyl dosažen. Jednoleté celkové přežití bylo pozorováno u 59% pacientů.

Závěr

Léčebné výsledky i tolerance léčby hodnotíme příznivě a axitinib se v rámci našeho oddělení stává pevnou součástí léčebného algoritmu metastatického karcinomu ledvin.

e-mail: igor.richter@nemlib.cz



CTCS/DTCs AS INDEPENDENT PROGNOSTIC CRITERIA IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

A. REHULKOVA¹, A. PROKOPOVA¹, M. VAHALIKOVA¹, J. CHUDACEK², J. SROVNAL¹, J. VRBKOVA¹, J. SKARDA³, T. BOHANES², J. KLEIN^{4,5}, M. HAJDUCH^{1,4}

¹ Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc

² Department of Surgery, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc

³ Institute of Clinical and Molecular Pathology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc

⁴ Department of Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc

⁵ Tomas Bata Regional Hospital, Zlín

Purpose

Circulating tumor cells were introduced as a clinical research tool in recent years. Elevated levels of circulating tumor cells are poor prognostic criteria in survival rates estimation of epithelial cancer patients. Though, a small number of CTCs in early stages of lung cancer complicates the analysis. It was reported better results from blood drawing closer to primary tumor – pulmonary vein, as well collection from their accumulation reservoir – bone marrow. In this regard, we have hypothesized that simultaneous analysis of blood samples from peripheral blood, tumor-draining blood and bone marrow would be more productively.

Material and Methods

119 IA-IIIa stages of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients were enrolled. The CTCs/DTCs presence has been detected by quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (qRT-PCR) of CEA, EGFR, LunX, c-met, EpCAM mRNA expression in peripheral blood, tumor-draining blood and bone marrow before/during surgery. Statistical analysis was carried out using software R, ver. 3.2.3 and additional R packages. The Kruskal-Wallis/ANOVA tests, Wilcoxon exact rank/Student's t-tests, Bonferroni, Kaplan-Meier method, log-rank tests were used.

Results

Clinico-morphological parameters were not correlated with the presence of CTCs/DTCs. We have found correla-

tion between tobacco-smoking status and EGFR mRNA positive cells in peripheral blood samples ($p = 0.021$) and EpCAM mRNA positive cells in bone marrow samples ($p = 0.032$). The presence of CEA-positive CTCs/DTCs in tumor-draining blood samples indicated significantly shorter CSS and in bone marrow indicated significantly shorter OS and CSS. The EpCAM-positive CTCs presence in tumor-draining blood has affected the CSS ($p = 0.026$) and DFS ($p = 0.041$).

Conclusion

Detection of CTCs/DTCs in the blood/bone marrow of patients is a „liquid biopsy“ embodiment, allowing predict the course of the disease in early time. Identifying CTCs-positive patients will allow to more effectively navigate in the systemic treatment.

Acknowledgement: The work was supported by grants IGA LF UP 2016_010, TACR TE02000058 and NPU LO1304.

e-mail: AlenaRehulkova@seznam.cz

DETEKCE BIOMARKERŮ IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ V MYŠÍCH CHLUPOVÝCH FOLIKULECH

H. SLAVÍK, P. ŠVARCOVÁ, P. DUŠKOVÁ, E. VESELÁ, M. MISTRÍK, J. SROVNAL, J. DRÁBEK, M. HAJDÚCH
Ústav molekulární a translační medicíny, LF Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Klíčová slova: ionizující záření, neinvazivní odběr vzorků, predikce radioterapie

Úvod

Vlasové a chlupové folikuly jsou velmi snadno získatelným biologickým materiálem, který umožňuje opakovatelný a neinvazivní odběr vzorků. Může posloužit jako bohatý zdroj biomarkerů vnitřních a vnějších vlivů souvisejících s nádorovými onemocněními. Využití tohoto materiálu je slibné při experimentech s myšimi modely, kde opakovatelné a bezbolestné odběry jsou těžko proveditelné. Ionizující záření je vhodný model pro studium stárnutí, apoptotických drah nebo nádorové transformace. Související metody je možné využít například při predikci radioterapie.

Materiál a metody

Chlupové folikuly byly odebrány z jedné zdravé BALB/c



myši do RNA lateru pro RT-qPCR a do 4% formaldehydu pro imunofluorescenci pomocí speciálního vakuového kolektoru. Materiál byl odebrán před 2,6 Gy ozářením a 30 min, 3 h a 24 h po něm. Následovala další dávka 2,6 Gy a 24 h po její aplikaci byly odebrány poslední vzorky. RNA byla extrahována za použití miRNeasy Mini Kit (Qiagen) a two-tube RT-qPCR byla provedena pro SESN1, p21, MDM2 a HPRT. Imunofluorescence byla provedena pro γ -H2AX a DAPI bylo použito pro vizualizaci buněčných jader.

Výsledky a závěry

Celková RNA extrahována z jednohvzorku je obvykle menší než 35 ng, ale má dobrou kvalitu (RIN \geq 7,5), a to i po skladování výchozího materiálu při pokojové teplotě. Byla detekována dobrá odezva genů dráhy ATM/CHEK2/p53 po 2,6 Gy ionizujícího záření. Po ozáření jsme pozorovali zvýšenou expresi nádorových supresorů p21 a SESN1 a snížené hladiny onkogenní MDM2. Nejsilnější odezva se objevila 0,5 a 3 h po ozáření (FC \geq 1,5). Nenalezli jsme žádné jednotné kumulativní účinky ozáření po druhé dávce. Naše údaje byly potvrzeny pomocí imunofluorescence pro přímý marker ionizujícího záření γ -H2AX. Byl pozorován silný signál ve vzorcích po 0,5 a 3 hodinách od prvního ozáření a slabý signál po 24 a 48 h. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly mezi vzorky po 24 a 48 h.

Dedikace

IGA_LF_2016_010 a TAČR TE02000058

e-mail: hanusslavik@upol.cz

DOŠLO PO UZÁVĚRCE

KARCINOM PLIC

IMUNOTERAPIE NSCLC CESTOU ANTI-PD-L1 PROTILÁTEK

V. KOLEK

FN a LF UP Olomouc

Rozpoznávání nádoru imunitním systémem a jeho následné ničení je předpokladem účinné protinádorové imunoterapie. Základem je interakce mezi specifickými

receptory na imunitních buňkách (TCR) a peptidy histokompatibilního systému (APC MHC), aktivace kostimulačních molekul (B7.1 a B7.2), produkce cytokinů a ničení nádoru po expanzi T-lymfocytů (CD8), která je vyvolána opětovným setkáním paměťových buněk s antigeny nádoru. Selhání těchto signálů vede k imunotoleranci a selhání imunitního dozoru. Principem současné imunoterapie je ovlivnění kontrolních bodů (immune checkpoints), regulujících imunitní odpověď, kam patří mimo jiné vazba PD-1/PDL-1 (vazba koreceptoru PD-1 na T-buňkách a u jeho ligandů). Tato vazba může být inhibována protilátkami proti receptoru PD-1, nebo cestou blokády ligandu PDL-1. Atezolizumab je humanizovaná IgG1 protilátka proti ligandu PDL-1, která zvyšuje nádorově specifickou T-buněčnou imunitu inhibicí vazby PD-1/PDL-1 iB7.1. Bylo provedeno několik klinických studií fáze II a III, které prokázaly účinnost atezolizumabu ve 2. linii léčby nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), probíhají i studie v linii první. Ve studii POPLAR byl u nemocných s NSCLC atezolizumab podáván ve 2. linii léčby a srovnán s docetaxelem v kontrolním rameni. Bylo prokázáno signifikantní zlepšení celkového přežití (OS) u všech léčených (n = 287), medián OS byl 12,6 měsíců oproti 9,7 měsícům s docetaxelem (HR 0,73; P = 0,040). U pacientů s vysokou expresí PDL-1 byl mOS 15 měsíců, s nízkou expresí pak 9,7. Výsledky potvrdila studie fáze 3 OAK, kam bylo zařazeno 1225 pacientů po 1–2 liniích chemoterapie na bázi platiny, a to bez ohledu na expresi PDL-1. Atezolizumab byl podáván v dávce 1200 mg i.v. co 3 týdny a docetaxel v dávce 75 mg/m², také co 3 týdny. Výsledky přežití byly analyzovány po dosažení 850 vyhodnocených pacientů a bylo prokázáno signifikantně delší přežití ve skupině léčené atezolizumabem (13,8 vs. 9,6 měsíců, H 0,73 p = 0,0003) u všech zařazených nemocných. V podskupinách podle exprese PDL-1 v nádoru nebo v nádorovém mikroprostředí bylo prokázáno, že nádory s vysokou expresí reagovaly na léčbu více (mOS 20,5 měsíců) než ty s nízkou expresí nebo žádnou expresí (mOS 13,8 měsíců), ale zlepšení přežití ve srovnání s ramenem s docetaxelem bylo dosaženo ve všech podskupinách. K prodloužení přežití nedošlo pouze u nádorů s EGFR aktivačními mutacemi. Jiný typ inhibice protilátkami proti PDL-1 než u imunoterapie protilátkami proti PD-1 vysvětluje dobrou terapeutickou odpověď i u pacientů s nízkou mutační náloží, jako jsou nekuřáci. Léčba byla velmi dobře tolerována, jako vedlejší reakce stupně 3 a 4 se vyskytla únava a anemie. Pneumonitida se vyskytla v 0,7% a hepatitida v 0,3%.

e-mail: vitezslav.kolek@fnol.cz



ONKOGYNEKOLOGIE

DLAŽDICOBUNĚČNÝ KARCINOM VULVY – ETIOLOGIE, KLASIFIKACE A PREKANCERÓZY

P. ŠKAPA

Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK
a FN Motol, Praha

Dlaždicobuněčné karcinomy vulvy mohou být etiologicky spojené s infekcí vysoce rizikovými typy lidského papilomaviru (HPV), anebo vznikají v důsledku mutací především tumor supresorového genu TP53 v terénu chronických dermatóz (lichen sclerosus a lichen simplex chronicus).

Etiopatogenetické pozadí nádoru a jeho příslušnost do jedné ze dvou základních skupin lze poměrně přesně určit již na základě jeho histologického vzhledu. Typickými zástupci HPV pozitivních dlaždicobuněčných karcinomů vulvy jsou bazaloidní a kondylomatózní (warty) karcinomy. Početnější skupinu HPV negativních nádorů, spojených s genovými mutacemi, představují keratinizující dlaždicobuněčné karcinomy. Verukózní karcinom je samostatnou histologickou jednotkou a odpovídá dobře diferencovanému nádoru, který není asociovaný ani s HPV infekcí, ani s mutacemi genu TP53.

Dle aktuálně platné terminologie jsou prekurzorové léze HPV pozitivních dlaždicobuněčných karcinomů vulvy klasifikovány jako skvamózní intraepiteliální léze (SIL). Koncept vulvárních intraepiteliálních neoplazií (VIN) byl již pro popis HPV asociovaných dysplastických lézí vulvy opuštěn. Low grade SIL (LSIL) je definována jako morfolocká manifestace produktivní HPV infekce s velmi nízkým prekancerózním potenciálem. High grade SIL (HSIL) odpovídá starší diagnostické jednotce VIN obvyklého typu (u-VIN) a představuje přímý prekurzor bazaloidních a kondylomatózních (warty) dlaždicobuněčných karcinomů.

Etiologicky i histologicky je HSIL vulvy identická s obdobnými high grade dysplastickými lézemi děložního hrdla, vaginy a anu. Výjimkou ze společného terminologického schématu anogenitálních dlaždicobuněčných prekanceróz je VIN diferencovaného typu (DVIN, d-VIN), která reprezentuje předstupeň HPV negativního keratinizujícího dlaždicobuněčného karcinomu vulvy a jejíž název se i přes nedávnou změnu terminologie vulvárních prekanceróz nemění.

e-mail: petr.skapa@fnmotol.cz

V NAKLADATELSTVÍ CURRENT MEDIA PŘIPRAVUJEME

Samuel Vokurka a kolektiv

POSTIŽENÍ DUTINY ÚSTNÍ A TRÁVICÍHO TRAKTU ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ



Objednávky přijímáme e-mailem na:
info@currentmedia.cz

Cena 480 Kč

www.currentmedia.cz

NA ČEM OPRAVDU ZÁLEŽÍ



Pfizer Oncology

**BYT BEZ PROGRESE
ZNAMENÁ AKTIVNĚ ŽÍT
A NE JEN PŘEŽÍVAT...**

Diagnóza metastatického karcinomu prsu.

Progrese onemocnění.

Pfizer Oncology