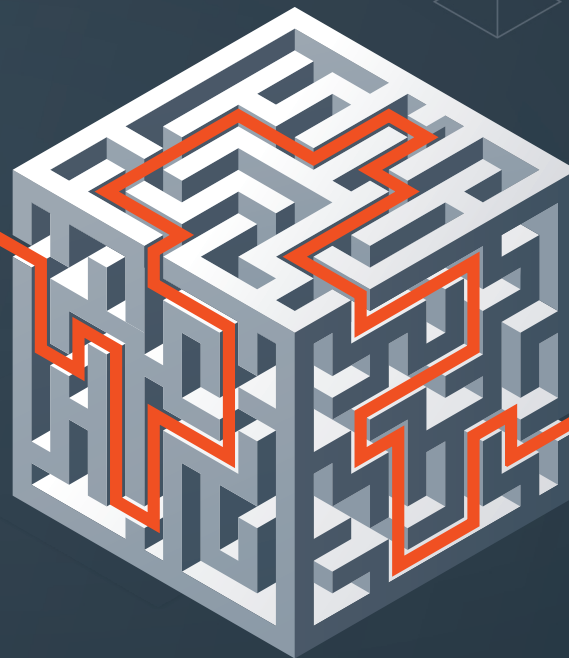


NAJDĚTE SVÝM PACIENTŮM LÉČBU ŠITOU NA MÍRU

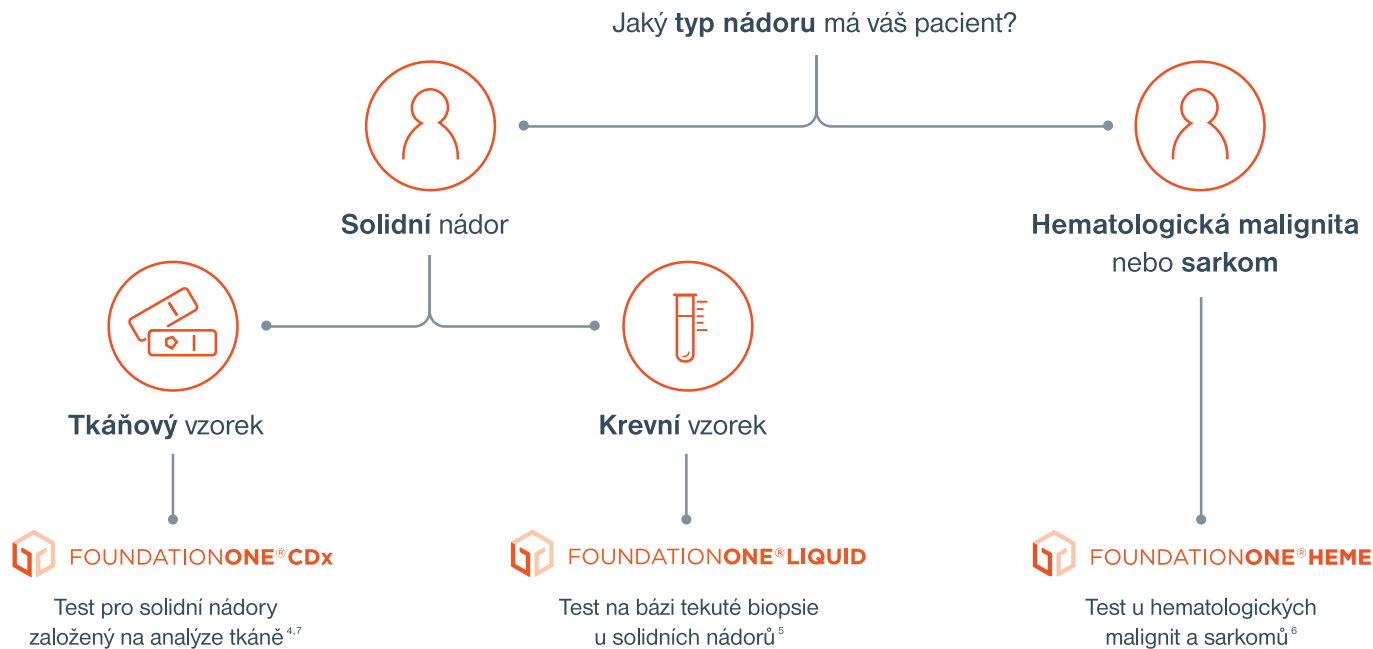
Objevte výhody komplexního genomového
profilování Foundation Medicine a zvolte
léčbu šitou na míru konkrétnímu pacientovi.¹⁻⁶
Navštivte www.foundationmedicine.cz



**FOUNDATION
MEDICINE®**



Poskytujeme široké portfolio komplexního genomového profilování



Reference: 1. Frampton GM, et al. Nat Biotechnol 2013; 31: 1023–1031; 2. Clark TA, et al. J Mol Diagn. 2018; 20: 686–702; 3. He J et al. Blood 2016; 127: 3004–3014; 4. FoundationOne® CDx Technical Specifications, 2018. Dostupné na: www.rochefoundationmedicine.com/f1cdxtech (Datum přístupu: Červen 2019); 5. FoundationOne® Liquid Technical Specifications, 2018. Dostupné na: <https://www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one-liquid> (Datum přístupu: Červen 2019); 6. FoundationOne® Heme Technical Specifications, 2017. Dostupné na: www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one-heme (Datum přístupu: Červen 2019); 7. FoundationOne® CDx FDA Approval, 2017. Dostupné na www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019a.pdf (Datum přístupu: Červen 2019).

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F,
Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8,
tel.: +420 220 382 111, fax: +420 220 382 138
e-mail: prague.info@roche.com, www.roche.cz

M-CZ-00000476



**FOUNDATION
MEDICINE®**



Onkologie

2020

4

www.solen.cz | www.onkologiecs.cz | ISSN 1802-4475 | Ročník 14 | 2020

HLAVNÍ TÉMA – DIAGNOSTIKA A LÉČEBNÉ POSTUPY U NEPOKROČILÉHO KARCINOMU PRSU

Epidemiologie novotvarů prsu v době organizovaného screeningového programu v České republice

Komplexní léčba časného karcinomu prsu

Postavení protonové radioterapie v komplexním diagnosticko léčebném programu karcinomu prsu

Karcinom prsu u mužů – porovnání literárních údajů s vlastním materiálem a údaji NOR

Karcinom prsu u muže – pozdní diseminace do skeletu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Možnosti využití nových (přímých) orálních antikoagulancií v onkologii

Možnosti precizní medicíny v klinické praxi onkologa

Novinky v léčbě karcinomu štítné žlázy – pohled endokrinologa

PRO SESTRY

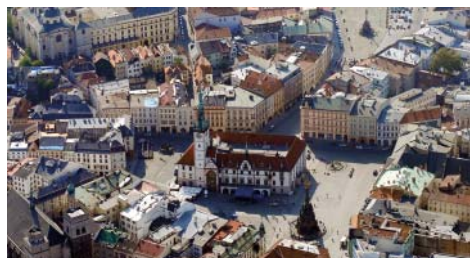
Trauma-informovaný přístup v paliativní ošetrovatelské péči o onkologicky nemocné

Vydáváme publikace oceňované odbornými společnostmi

Vydáme knihu i vám

EKG v klinické praxi

Čestmír Číhalík, Miloš Táborský



SOLEN

edice MEDUCA

Variabilita EKG nálezů ve vnitřním lékařství a pediatrii

Čestmír Číhalík, Eva Klášková, Miloš Táborský



SOLEN

edice MEDUCA

Multimodální přístup k nádorům močového měchýře a prostaty



Michaela Matoušková,
Tomáš Svoboda a kol.

SOLEN

edice MEDUCA

Kniha EKG v klinické praxi autorského kolektivu Číhalík Č., Táborský M. získala v kategorii monografie **Cenu děkana LF UP** za významnou publikační činnost za rok 2013 a **2. místo v literární soutěži České internistické společnosti**.

Kniha Multimodální přístup k nádorům močového měchýře a prostaty Matouškové M., Svobody T. a kolektivu získala **Cenu České onkologické společnosti za nejlepší knižní publikaci 2017** a také **1. místo v soutěži České urologické společnosti o nejlepší vědeckou publikaci za rok 2017** v kategorii „Monografie nebo postgraduální učební text“ (v rozsahu min. 50 stran, s ISBN).



ZKOORDINUJEME VEŠKERÉ
REDAKČNÍ PRÁCE, PRECIZNĚ
ZPRACUJEME DODANÉ TEXTY
(jazykové, typografické
a autorské korektury)



PŘIPRAVÍME KOMPLETNÍ
GRAFICKÉ NÁVRHY A SAZBU
včetně zpracování obrazové
dokumentace a tabulek



ZAJISTÍME PŘEDTISKOVOU
PŘÍPRAVU A **TISK**



ZORGANIZUJEME **KŘEST** NA
VÝZNAMNÉ OBOROVÉ AKCI



VAŠI KNIHU **BUDEME INTENZIVNĚ
PROPAGOVAT** V ČASOPISECH A NA
KONGRESECH SPOLEČNOSTI SOLEN
I NA JINÝCH OBOROVÝCH AKCÍCH



UMOŽNÍME **PRODEJ** KNIHY
V NAŠEM E-SHOPU



Karcinom prsu, epidemiologie, možnosti a novinky v diagnosticko léčebném programu

Vážení čtenáři, dostáváte do rukou číslo časopisu *Onkologie*, které je z větší části věnováno problematice karcinomu prsu. Zhoubné novotvary prsu jsou nejčastějším onkologickým onemocněním žen u nás. I když došlo ke stabilizaci incidence v nejfrekventovanější věkové skupině 45–69 let, a dále k poklesu úmrtnosti na toto onemocnění, tak vlivem časnější diagnózy a účinnější léčby dochází ke zvyšující se prevalenci. Karcinom prsu tak představuje značnou zdravotní zátěž české populace i zátěž pro celé zdravotnictví.

Od roku 2002 probíhá u nás státem garantovaný celoplošný skrínink, který je jedním z úspěchů české onkologie. Po zavedení skríninku došlo k vyššímu zastoupení časnějších klinických stadií a vzestupu incidence nádorů in situ. Od počátku skríninku pokrytí jeho cílové populace stoupl a v roce 2008 dosáhlo hodnoty 61,8%. První z námi uveřejněných článků se zabývá komplexním popisem epidemiologické situace karcinomu prsu žen v České republice s ohledem na dopad probíhajícího organizovaného skríninku.

Vzhledem k vzestupu četnosti časnějších stadií nabývá na významu adjuvantní a neoadjuvantní léčba, která směřuje k možnosti úspěšné terapie a dlouhodobému přežití. Druhý článek našeho bloku se zabývá velmi podrobně a fundovaně adjuvantní a neoadjuvantní léčbou nepokročilého karcinomu prsu ve všech úsecích léčby.

Autorka (V. Čmejlová) podává přehled všech léčebných metod používaných v adjuvanci podle světových mezinárodních i našich doporučení

(NCCN, EU guidelines, Modrá kniha). Věnuje se pokrokům v léčbě chirurgické, radiační, chemické, hormonální i cílené.

Možnosti úspěšného odléčení a eventuálního vyléčení a dlouhodobého přežití s sebou nesou mnohá úskalí. Dochází ke zvýšení výše zmíněné prevalence, nebezpečí vzniku druhých primárních nádorů a ke vzniku pozdních poléčebných změn. Na všechny tyto nutné doprovodné jevy musí být připraveni všichni klinici pečující o úspěšně léčené nemocné, ale musí být připraven i celý zdravotnický systém. Systém musí totiž počítat se zvyšováním personálních, prostorových, přístrojových a samozřejmě z toho vyplývajících finančních zdrojů.

Díky racionálním léčebným přístupům a zlepšeným terapeutickým možnostem dochází k prodloužení života i u pacientek s původně pokročilým onemocněním. I když léčebný záměr nemůže být kurativní, tak výsledkem správně indikované terapie je dlouhé přežití s nádorem při zachované dobré kvalitě života. Nově zavedená léčebná schémata, a to zejména u triple negativního a HER2 negativního „luminal“ karcinomu, jsou dosud léčebným oříškem. Nepochybně jsou důležité probíhající studie, jejichž výsledky by mohly v budoucnu ovlivnit léčebnou strategii pokročilého karcinomu prsu.

Vzhledem k možnosti dlouhodobého přežití řady nemocných s karcinomem prsu se hledají takové léčebné způsoby a léčebné techniky, které by minimalizovaly pozdní poléčebné vedlejší účinky, a tak udržovaly co nejlepší kvalitu života. O to se snaží na poli radioterapie protonová léčba, která

chrání radiačně citlivé orgány, především srdce, příslušné cévy, plíce a druhostranný prs. O postavení protonové radioterapie v komplexním léčebném programu karcinomu prsu a jejích indikacích pojednává příslušná stať MUDr. Barbory Ondrové a kol. v tomto časopise.

Karcinom prsu se nevyskytuje jen u žen, ale i u mužů. Karcinom prsu u mužů je velmi neobvyklá diagnóza a u nás incidence činí 1,18/100 000 mužů ročně. V mnohém se podobá karcinomu prsu žen a v mnohém se odlišuje. O této diagnóze pojednává čtvrtá stať našeho souboru. Autoři porovnávají literární údaje s daty Národního onkologického registru a s vlastním materiálem. Na závěr navrhuji soustředění nemocných s touto málo frekventní chorobou na pracoviště, která disponují fundovaným personálním, terapeutickým i technickým zázemím.

Poslední článek naší série dokresluje problematiku mužského karcinomu prsu. Prostřednictvím případové studie popisuje neobvyklý průběh onemocnění s diseminací do skeletu po 23 letech od původní diagnózy.

Zde prezentovaný soubor pěti statí našich zkušených odborníků dává přehled o celém diagnosticko léčebném programu karcinomu prsu, podává obraz o jeho dynamice, o jeho pokroku a rýsujících se možných inovacích v budoucnu.

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.
Proton Therapy Center Czech, s. r. o.
Budínova 2 437/1a, 180 00 Praha
jitka.abrahamova@email.cz

SLOVO ÚVODEM

- 139** Jitka Abrahámová
Karcinom prsu, epidemiologie, možnosti a novinky v diagnosticko léčebném programu

HLAVNÍ TÉMA – DIAGNOSTIKA A LÉČEBNÉ POSTUPY U NEPOKROČILÉHO KARCINOMU PRSU

- 142** Lucie Pehalová, Denisa Krejčí, Ivana Svobodová, Ondřej Ngo, Ondřej Májek, Jan Mužík, Ladislav Dušek
Epidemiologie novotvarů prsu v době organizovaného screeningového programu v České republice
- 148** Vlastimila Čmejlová
Komplexní léčba časného karcinomu prsu
- 157** Barbora Ondrová, Andrea Pásztorová, Jiří Kubeš
Postavení protonové radioterapie v komplexním diagnosticko léčebném programu karcinomu prsu
- 162** Jitka Abrahámová, Denisa Malúšková, Jan Mužík
Karcinom prsu u mužů – porovnání literárních údajů s vlastním materiálem a údaji NOR
- 169** Jitka Abrahámová, Daniel Klika, Lucia Kaliská, Darja Šustrová
Karcinom prsu u muže – pozdní diseminace do skeletu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 172** Jana Hirmerová
Možnosti využití nových (přímých) orálních antikoagulancií v onkologii
- 178** Stanislav John
Možnosti precizní medicíny v klinické praxi onkologa
- 182** Petr Vlček
Novinky v léčbě karcinomu štítné žlázy – pohled endokrinologa

PRO SESTRY

- 187** Olga Klepáčková, Martina Černá
Trauma-informovaný přístup v paliativní ošetrovatelské péči o onkologicky nemocné

Onkologie

Ročník 14, 2020, číslo 4

Redakční rada:

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., MUDr. Viera Bajčiová, CSc., MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., MUDr. Josef Chovanec, Ph.D., MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., MUDr. Ivana Krajsová, prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D., doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MUDr. Vladimíra Stáhalová, MUDr. Martin Svatoň, Ph.D., MUDr. Hana Šiffnerová, Ph.D., MUDr. Hana Študentová, Ph.D., doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc
IČ 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 330 439, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Eva Kultanová
kultanova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN

Obchodní oddělení:

PhDr. Marie Brandejsová, Ph.D., brandejsova@solen.cz
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel.: 608 938 632

Předplatné v ČR:

Cena předplatného za 6 čísel včetně supplement
na rok 2020 je 780 Kč (včetně poštovného).
Časopis můžete objednat: na www.solen.cz,
e-mailem: předplatne@solen.cz, telefonem: 585 204 335.
Cena elektronické verze předplatného je 585 Kč.
K zakoupení na www.alza.cz/media

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem 17305

ISSN 1802-4475 (print)

ISSN 1803-5345 (on-line)

Citační zkratka: Onkologie

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Českoslovac, EMBASE, Scopus

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje

a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

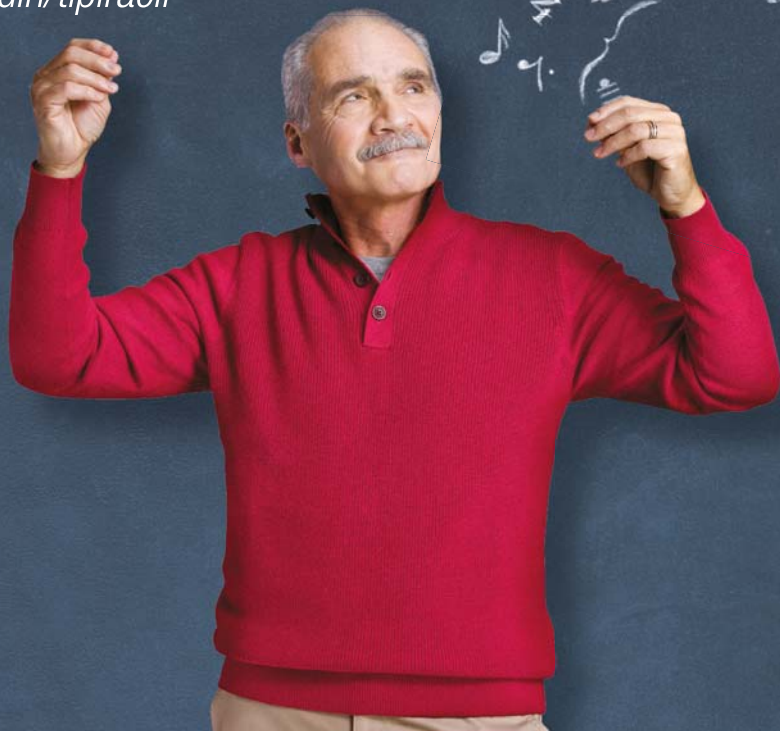
Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu
není právní nárok.

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 terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek.

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



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



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 tipiracil hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracil hydrochloridum). **INDIKACE**:** V monoterapii k léčbě 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. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální junky, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **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. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 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 nehematologickou 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 průjmům 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 k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). **Pacienti s poruchou funkce ledvin** mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf; **pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin** by měli být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. **Porucha funkce jater:** přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie:** doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického průzkumu pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky:** laktosa. **INTERAKCE*:** Opatření je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, 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*:** může být pozorována únava, závrať nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** *Velmi časté:* Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminémie, dysgeuzie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinémie, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, 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, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická sepsis, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalémie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxicita, dysestázie, hyperestázie, hypostázie, synkopa, parestázie, pocit pálení, letargie, závrať, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zčervenání, plicní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, kašel, 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, buktální polyp, krvácení dásní, glossitida, periodontální nemoc, onemocnění zubů, rhinální, 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, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, xeróza, dyskomfort, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. Post-marketingové zkušenosti: hlášený případy intersticiálního plicního onemocnění. **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 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: 04/2020. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni> Přípravek k dispozici v lékárnách. 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.

** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf

Epidemiologie novotvarů prsu v době organizovaného screeningového programu v České republice

Lucie Pehalová¹, Denisa Krejčí^{1,2}, Ivana Svobodová^{1,2}, Ondřej Ngo^{1,2}, Ondřej Májek^{1,2}, Jan Mužík^{1,2}, Ladislav Dušek^{1,2}

¹Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha

²Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Zhoubné novotvary prsu jsou nejčastějším onkologickým onemocněním u žen kromě nemelanomových kožních novotvarů a představují tak značnou zdravotní zátěž české populace. Cílem této práce bylo komplexně popsat epidemiologickou situaci novotvarů prsu u žen v České republice s ohledem na dopad organizovaného mamografického screeningu. Výsledky z provedené analýzy ukázaly, že největší efekt organizovaného screeningu je patrný pro věkovou skupinu 45–69 let. Po zavedení organizovaného screeningu došlo v této věkové skupině ke stabilizaci incidence a významnému poklesu mortality o –3,2 % s každým rokem ($p < 0,001$). Naopak pro incidenci novotvarů in situ byl po zavedení screeningu pozorován významný nárůst o 6,8 % ročně ($p < 0,001$). V této věkové skupině bylo v období po zavedení screeningu rovněž patrné vyšší zastoupení časných klinických stadií mezi nově diagnostikovanými novotvary. Získané výsledky ukazují, že po zavedení organizovaného mamografického screeningu je patrný pozitivní trend vývoje epidemiologických charakteristik novotvarů prsu v České republice.

Klíčová slova: nádorová epidemiologie, zhoubný novotvar prsu, novotvar in situ prsu, organizovaný screeningový program, Národní onkologický registr.

Epidemiology of breast neoplasms at the time of organized screening program in the Czech Republic

Malignant breast neoplasms are the most common cancer in women apart from non-melanoma skin cancer and thus represent a significant health burden on the Czech population. The aim of this study was to comprehensively describe the epidemiological situation of breast neoplasms in the Czech Republic with respect to the impact of organized mammary screening. The results of our analysis revealed that the greatest impact of organized screening is evident for the 45–69 age group. After the implementation of organized screening, incidence in this age group has stabilized and a significant decrease in mortality of 3.2 % each year was recorded ($p < 0.001$). In contrast, a significant increase of 6.8 % per year ($p < 0.001$) was observed for incidence of neoplasms in situ. In this age group, there was also a higher proportion of early clinical stages among newly diagnosed neoplasms in the post-screening period. Obtained results show, that after the implementation of organized mammary screening there is a positive trend of epidemiological characteristics of breast neoplasms in the Czech Republic.

Key words: cancer epidemiology, malignant breast neoplasm, breast neoplasm in situ, organized screening program, National Cancer Registry.

Úvod

Česká republika se dlouhodobě řadí mezi onkologicky nejzatíženější státy v evropském i celosvětovém měřítku. Nedílnou součástí hodnocení

onkologické péče je celopopulační databáze Národního onkologického registru (NOR) zaznamenávající veškeré novotvary v české populaci od roku 1977 (1). Registrace novotvarů do NOR

je legislativně zakotvená a povinná. V recentním období dosahuje NOR 100% pokrytí české populace. Široké odborné i laické veřejnosti jsou data NOR přístupná na portálu www.svod.cz (Systém

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

RNDr. Lucie Pehalová, Lucie.Pehalova@uzis.cz

Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(4): 142–147

Článek přijat redakcí: 23. 4. 2020

Článek přijat k publikaci: 31. 5. 2020

Tab. 1. Základní epidemiologické charakteristiky novotvarů prsu (C50, D05) u žen

	ZN prsu (C50) u žen	NIS prsu (D05) u žen	Celkem
Incidence¹			
Absolutní počet (2017)	7 209	668	7 877
Počet na 100 000 žen (2017)	133,9	12,4	146,4
ASRe (2017)	126,3	11,8	138,1
Podíl ze ZN u žen (2013–2017)	18,0 %	–	–
Podíl ze ZN bez C44 u žen (2013–2017)	26,6 %	–	–
Věk při diagnóze* (2013–2017)	65 (54, 73)	62 (52, 70)	65 (54, 73)
Celoživotní riziko vzniku novotvaru do 85 let (2013–2017)	8,0 %	0,6 %	8,6 %
Pořadí v Evropě ³	21.–22. ³	–	–
Pořadí ve světě ³	34.–35.	–	–
Mortalita²			
Absolutní počet (2017)	1 620	13 ¹	1 633
Počet na 100 000 žen (2017)	30,1	0,2 ¹	30,3
ASRe (2017)	28,2	0,2 ¹	28,5
Podíl z úmrtí na ZN u žen (2013–2017)	13,4 %	–	–
Podíl z úmrtí na ZN bez C44 u žen (2013–2017)	13,5 %	–	–
Věk při úmrtí* (2013–2017)	72 (63, 82)	–	–
Celoživotní riziko úmrtí na novotvar do 85 let (2013–2017)	2,0 %	0,0 %	2,0 %
Pořadí v Evropě ³	33.–34. ³	–	–
Pořadí ve světě ³	133.–135.	–	–
Prevalence¹			
Absolutní počet (2017)	85 121	7 329	91 801
Počet na 100 000 žen (2017)	1 581,6	136,2	1 705,7
Věk žijících pacientek* (2017)	69 (61, 76)	67 (58, 73)	69 (60, 76)

ZN – zhoubný novotvar; NIS – novotvar in situ; ASRe – počet na 100 000 žen věkově standardizovaný na evropský věkový standard vydaný v roce 2013; * Medián věku (dolní kvartil, horní kvartil)

Zdroj dat: ¹ Národní onkologický registr, ÚZIS ČR; ² Český statistický úřad; ³ srovnání na základě počtu případů C50 na 100 000 žen standardizovaného na světový standard, GLOBOCAN 2018

Tab. 2. Základní výsledky mamografického screeningového programu v období 2014–2018

	2014	2015	2016	2017	2018
Počet vyšetřených žen	682 882	678 014	694 915	704 084	694 062
Počet zachycených novotvarů	3 814	3 844	4 000	3 966	3 909
Detekční míra na 1 000 vyšetření	5,6	5,7	5,8	5,6	5,6
Velikost zachyceného novotvaru					
Novotvar in situ	425 (11,1 %)	442 (11,5 %)	443 (11,1 %)	430 (10,8 %)	451 (11,5 %)
T1	2 478 (65,0 %)	2 525 (65,7 %)	2 649 (66,2 %)	2 656 (67,0 %)	2 548 (65,2 %)
T2	394 (10,3 %)	413 (10,7 %)	405 (10,1 %)	447 (11,3 %)	381 (9,7 %)
T3	27 (0,7 %)	22 (0,6 %)	32 (0,8 %)	26 (0,7 %)	18 (0,5 %)
T4	12 (0,3 %)	14 (0,4 %)	11 (0,3 %)	16 (0,4 %)	9 (0,2 %)
Novotvar modifikovaný léčbou	117 (3,1 %)	135 (3,5 %)	147 (3,7 %)	132 (3,3 %)	106 (2,7 %)
Neznámá velikost	361 (9,5 %)	293 (7,6 %)	313 (7,8 %)	259 (6,5 %)	396 (10,1 %)

Zdroj dat: Databáze mamografického screeningu, Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

pro Vizualizaci Onkologických Dat) (2). Cílem této práce bylo komplexně zhodnotit epidemiologii novotvarů prsu u žen s ohledem na organizovaný mamografický screeningový program, který byl v ČR zaveden roku 2002. Předložená práce je věnována především zhoubnému novotvaru (ZN) prsu (C50) u žen, pozornost je však věnována také novotvarům in situ (NIS) prsu (D05) u žen, které jsou v databázi NOR od roku 1979 rovněž sledo-

vány. Hlavními datovými zdroji, které byly v práci využity, byla databáze NOR, která je spravována Ústavem zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR), a mamografická screeningová databáze spravovaná na Masarykově univerzitě (3). V práci byla dále využita data o demografické struktuře obyvatelstva ČR, která jsou volně přístupná na webových stránkách Českého statistického úřadu (4) a databáze příčin úmrtí,

kteřou zpracovává rovněž Český statistický úřad dle mezinárodních metodik na základě údajů z Listu o prohlídce zeměděleho (5).

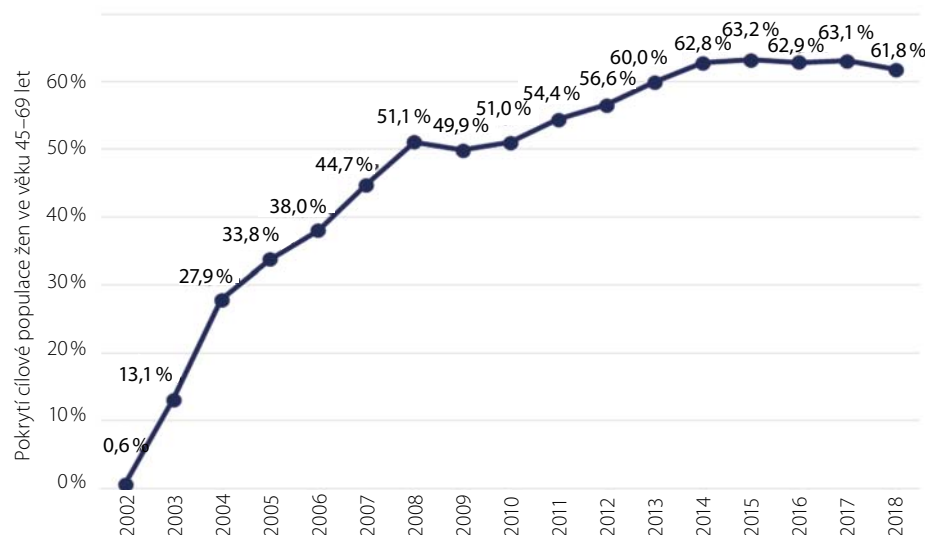
Epidemiologie novotvarů prsu v České republice

Současnou epidemiologickou situaci ZN prsu a NIS prsu u žen shrnuje tabulka 1. V roce 2017 představovaly ZN prsu více než čtvrtinu (26,6%) všech nově diagnostikovaných nádorových onemocnění u žen (kromě nemelanomových kožních novotvarů C44), nově bylo diagnostikováno 7 209 ZN prsu, což odpovídá 133,9 případů na 100 000 žen. Při mezinárodním srovnání výskytu tohoto onemocnění obsazuje ČR 21.–22. místo v Evropě a 34.–35. místo na světě (6). NIS prsu (D05), tedy preinvasivních nádorů, bylo v roce 2017 nově diagnostikováno 668, tj. 12,4 případů na 100 000 žen. Diagnóza D05 představovala 11,2 % všech nově diagnostikovaných NIS u žen v roce 2017. Vzhledem k mortalitě představují ZN prsu 2. nejčastější příčinu úmrtí mezi onkologickými onemocněními u žen (po ZN průdušnice, průdušky a plíce). V roce 2017 tvořily úmrtí na ZN prsu 13,4 % všech úmrtí na ZN u žen. V souvislosti se ZN prsu bylo v roce 2017 zaznamenáno 1 620 úmrtí, což odpovídá 30,1 úmrtí na 100 000 žen. Při mezinárodním srovnání úmrtnosti na toto onemocnění stojí ČR na 33.–34. místě v Evropě a 133.–135. místě na světě (6). V datech NOR bylo za rok 2017 dále evidováno 13 úmrtí žen, u kterých byla jako hlavní příčina uvedena diagnóza NIS prsu (D05). Prevalence ZN prsu i NIS prsu setrvala výrazně narůstá. K 31. 12. 2017 žilo v ČR 85 121 žen se ZN prsu, což odpovídá 1 581,6 případů na 100 000 žen a 7 329 žen s NIS prsu, tj. 136,2 případů na 100 000 žen.

Organizovaný screeningový program

Účelem screeningového programu (v kontextu prevence novotvarů prsu) je detekce časných dobře léčitelných stadií onemocnění u žen, které nemají příznaky daného onemocnění. Organizovaný mamární screeningový program byl v České republice zaveden v roce 2002 pro ženy ve věku 45–69 let. V souladu s oficiálními evropskými doporučeními je ženám nabízeno mamografické vyšetření každé 2 roky. V roce 2010 došlo na základě nové vyhlášky ke zrušení horní věkové hranice a preventivní mamografie je nyní

Obr. 1. Vývoj screeningového pokrytí cílové populace žen ve věku 45–69 let



Zdroj dat: Databáze mamografického screeningu, Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita

bezplatně poskytována všem ženám starším 45 let. Obecné informace o mamárním screeningu jsou odborné a laické veřejnosti přístupné na www.mamo.cz (7). V rámci programu bylo v roce 2018 celkově vyšetřeno 694 062 žen, z nichž u 3 909 byl zachycen novotvar prsu (tabulka 2). Ze všech novotvarů, které byly v roce 2018 screeningem zachyceny, představovaly více než tři čtvrtiny (76,7 %) NIS prsu nebo ZN prsu o velikosti do 2 cm (T1). Úspěšnost screeningového programu je úzce spojena s pokrytím jeho cílové populace. Vývoj pokrytí primární cílové populace žen ve věku 45–69 let je zachycen na obrázku 1. Je patrné, že od počátku screeningu do roku 2008 pokrytí výrazně narůstalo, po tomto roce došlo ke zpomalení růstu a v posledních letech se pokrytí stabilizovalo. V roce 2018 dosáhlo screeningové pokrytí žen ve věku 45–69 let hodnoty 61,8 %.

Časové trendy incidence a mortality

Časové trendy incidence a mortality byly analyzovány pomocí regresního joinpoint modelu (8). V joinpoint modelu je vysvětlována proměnná (incidence, mortalita) popsána po částech lineární spojitou funkcí, která mění svoji směrnici v několika obecně neznámých bodech zlomu. Analýza trendu ukázala, že u incidence ZN prsu docházelo do roku 2007 ke statisticky významnému růstu o 2,4 % s každým rokem ($p < 0,001$), po roce 2007, tedy 5 let po zavedení organizovaného screeningového programu, došlo ke stabilizaci a je pozorován nevýznamný růst o 0,1 % ročně

($p = 0,712$). Průměrná roční procentuální změna pro období po zavedení organizovaného screeningového programu (2002–2017) byla +0,9 % ($p < 0,001$) (obrázek 2). Mortalita ZN prsu do roku 1992 významně rostla o 2,6 % ročně ($p < 0,001$), po tomto roce je patrný obrat trendu a pozorujeme setrvalý pokles. Od roku 2005, tedy 3 roky od zavedení screeningu, dochází k ještě výraznějšímu poklesu. Průměrná roční procentuální změna po zavedení organizovaného screeningového programu byla -2,6 % ($p = 0,004$). Incidence NIS prsu vykazuje v celém analyzovaném období výrazný nárůst. Pozorovaná průměrná roční procentuální změna po zavedení organizovaného screeningového programu byla +7,7 % ($p < 0,001$). Analýza dle věkových skupin ukázala, že největší dopad screeningového programu je patrný pro věkovou skupinu 45–69 let. Po zavedení screeningu došlo v této věkové skupině u ZN prsu ke stabilizaci incidence a výraznému poklesu v mortalitě, naopak pro novotvary in situ je pozorován výrazný nárůst (obrázek 2). Ve věkové skupině 70 let a více, na kterou je screeningový program rovněž cílen, je efekt screeningu patrný především v mortalitě. Na druhou stranu pro věkovou skupinu 15–44 let, která screeningem není zasažena, pozorujeme v posledních letech výrazný nárůst incidence a stabilizovanou mortalitu.

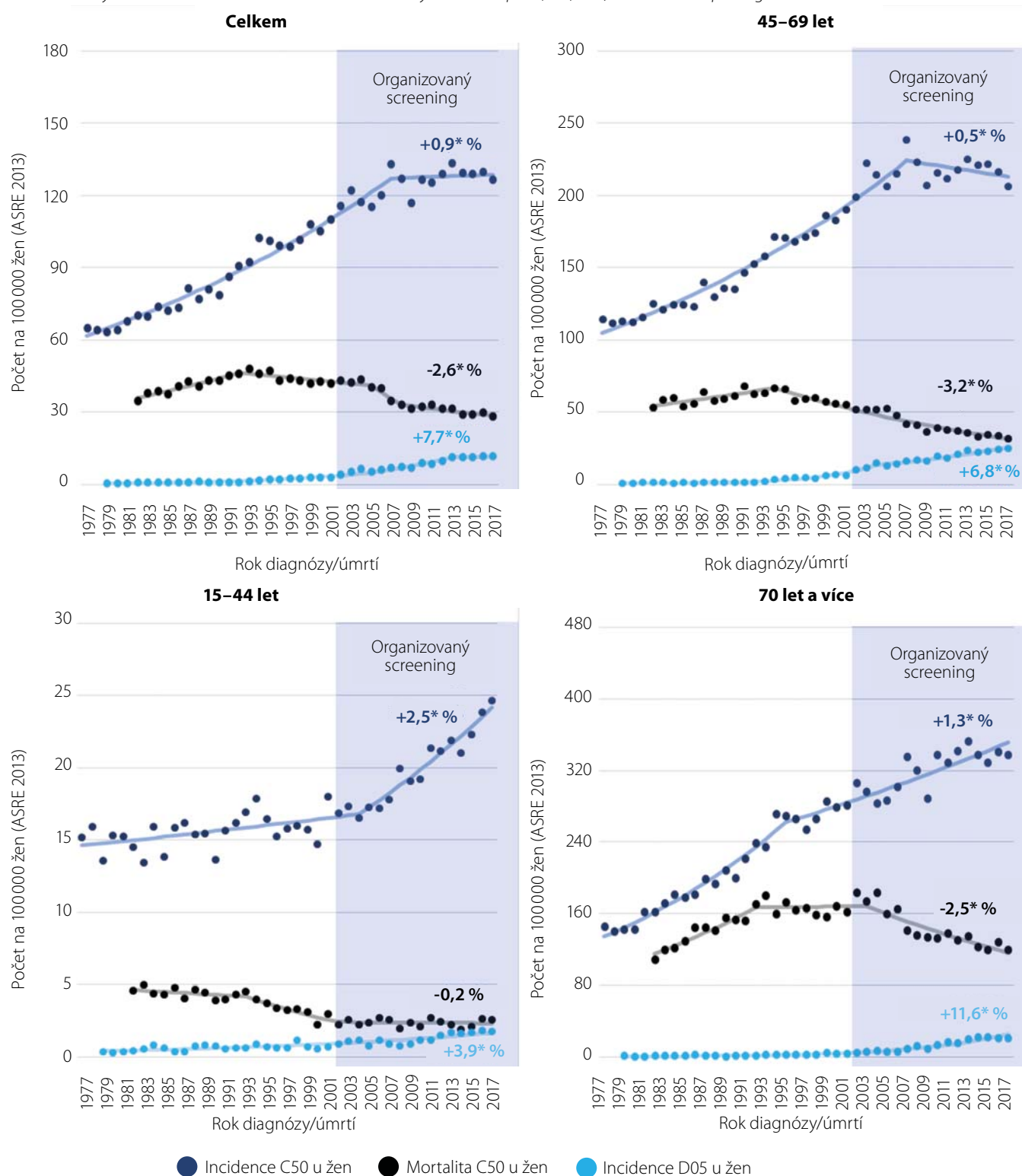
Klinické stadium a věk pacientek s novotvary prsu

Vývoj záchytu novotvarů prsu v dlouhodobém časovém horizontu je znázorněn na ob-

rázku 3a. Je patrné, že s postupem času dochází k nárůstu časných klinických stadií (stadium I a II), která jsou obecně spojována s vysokou úspěšností léčby a dobrou prognózou, a naopak poklesu stadií pokročilých (stadium III a IV), pro která je prognóza výrazně horší. V recentním období 2013–2017 byly více než tři čtvrtiny (78,2 %) ZN prsu u žen diagnostikovány v časných klinických stadiích. Pro NIS prsu je patrný výrazný nárůst po zavedení organizovaného screeningového programu. Zatímco v období před zavedením screeningu 1997–2001 tvořily NIS prsu pouze 2,6 % všech nově diagnostikovaných novotvarů prsu u žen, v období 2013–2017 dosáhl jejich podíl hodnoty 8,1 %. V jednotlivých věkových kategoriích je patrné rozdílné zastoupení klinických stadií (obrázek 3b). U časnějších klinických stadií onemocnění je pozorován nižší střední věk pacientek. V období 2013–2017 byl střední věk pacientek s NIS prsu 52–70 let, pro časná klinická stadia (I + II) 53–72 let a pro pokročilá klinická stadia (III + IV) 56–77 let. Ve věkové skupině 45–69 let je výrazně vyšší zastoupení NIS a klinického stadia I (57,2 % všech nově diagnostikovaných novotvarů prsu v období 2013–2017) oproti ostatním věkovým kategoriím (39,8 % pro věkovou skupinu 15–44 let, 45,8 % pro věkovou skupinu 70 let a více). Tato skutečnost koresponduje s výsledky analýzy časových trendů incidence a mortality (obrázek 2), kde byl největší efekt screeningu patrný pro věkovou kategorii 45–69 let.

Hlavní histologické typy novotvarů prsu

Nejčastějším typem ZN prsu u žen je duktální karcinom, který v období 2013–2017 tvořil 83,3 % všech nově diagnostikovaných ZN prsu. Druhým nejčastějším typem je karcinom lobulární, jehož podíl ze všech nově diagnostikovaných ZN prsu u žen v období 2013–2017 dosáhl hodnoty 11,7 %. U NIS prsu rovněž dominuje duktální typ (91,9 % všech NIS prsu u žen v období 2013–2017), druhým nejčastějším je také typ lobulární (7,0 % všech NIS prsu u žen v období 2013–2017). Analýza trendu jednotlivých histologických typů ukázala, že pro duktální karcinom docházelo do roku 2007 k růstu o 3,4 % s každým rokem ($p < 0,001$), po tomto roce, tedy 5 let po zavedení organizovaného screeningového programu, došlo ke zpomalení růstu, avšak pozorovaný nárůst

Obr. 2. Trendy věkově standardizované incidence a mortality novotvarů prsu (C50, D05) u žen dle věku při diagnóze

% – průměrná roční procentuální změna v období 2002–2017 stanovená metodou joinpoint regrese; * – statisticky významná průměrná roční procentuální změna (hladina významnosti 5 %)

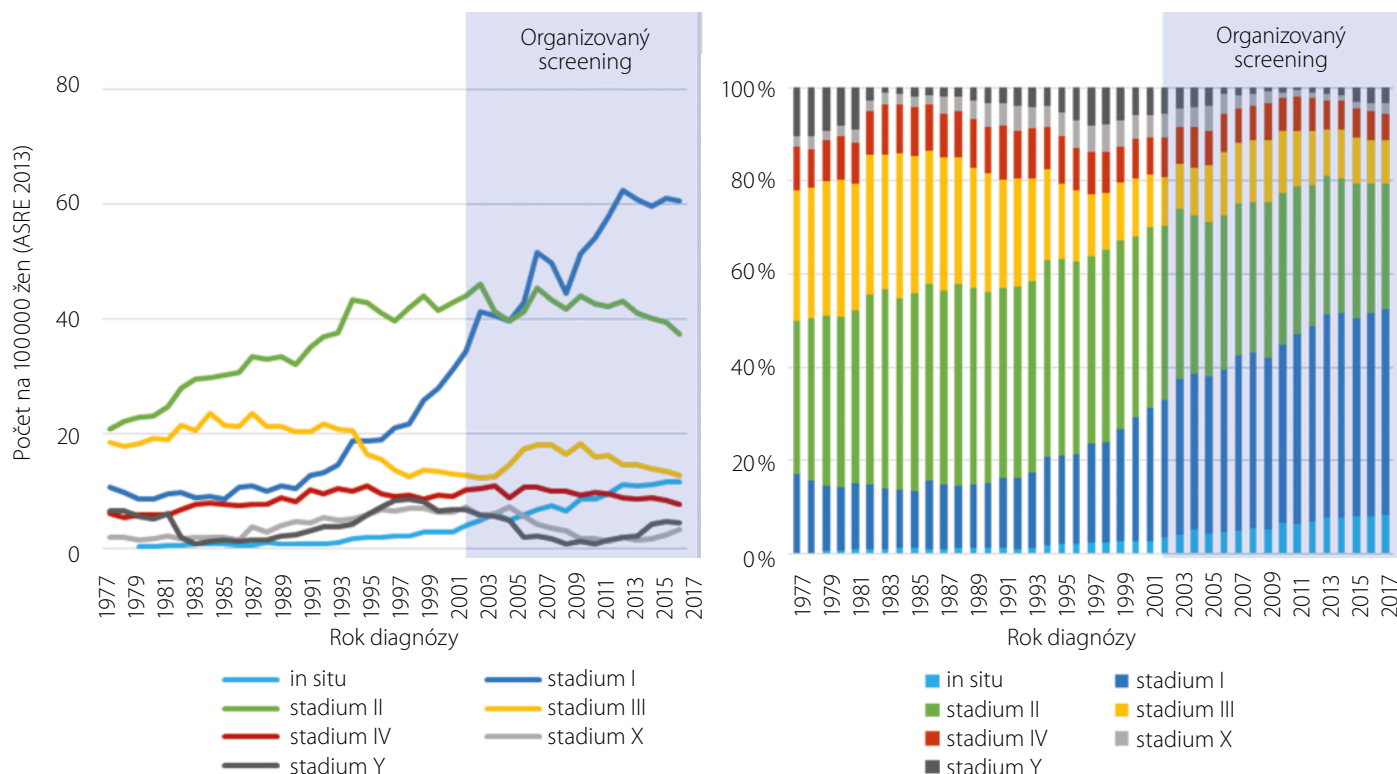
Zdroj dat: Incidence zhoubného novotvaru prsu (C50) u žen, incidence novotvaru in situ prsu (D05) u žen, mortalita zhoubného novotvaru prsu (C50) u žen do roku 1993 – Národní onkologický registr, UZIS ČR. Mortalita zhoubného novotvaru prsu (C50) u žen od roku 1994 – Český statistický úřad

+1,0 % je stále statisticky významný ($p = 0,019$). Průměrná roční procentuální změna pro období od zavedení screeningového programu byla zaznamenána +1,8 % ($p < 0,001$) (obrázek 4). U lobulárního karcinomu lze do roku 2002 pozorovat významný nárůst o 13,1 % s každým

rokem ($p < 0,001$). Po roce 2002, tedy stejný rok jako zavedení organizovaného screeningu, došlo k obratu trendu a je pozorován mírný pokles. Průměrná roční procentuální změna pro období po zavedení screeningu byla –0,8 % ($p = 0,017$). Pro NIS prsu u žen je u obou hlav-

ních histologických typů patrný výrazný nárůst v celém analyzovaném období. Průměrná roční procentuální změna za období po zavedení screeningu byla +8,9 % ($p < 0,001$) pro duktální karcinom in situ a +5,2 % ($p < 0,001$) pro lobulární karcinom in situ.

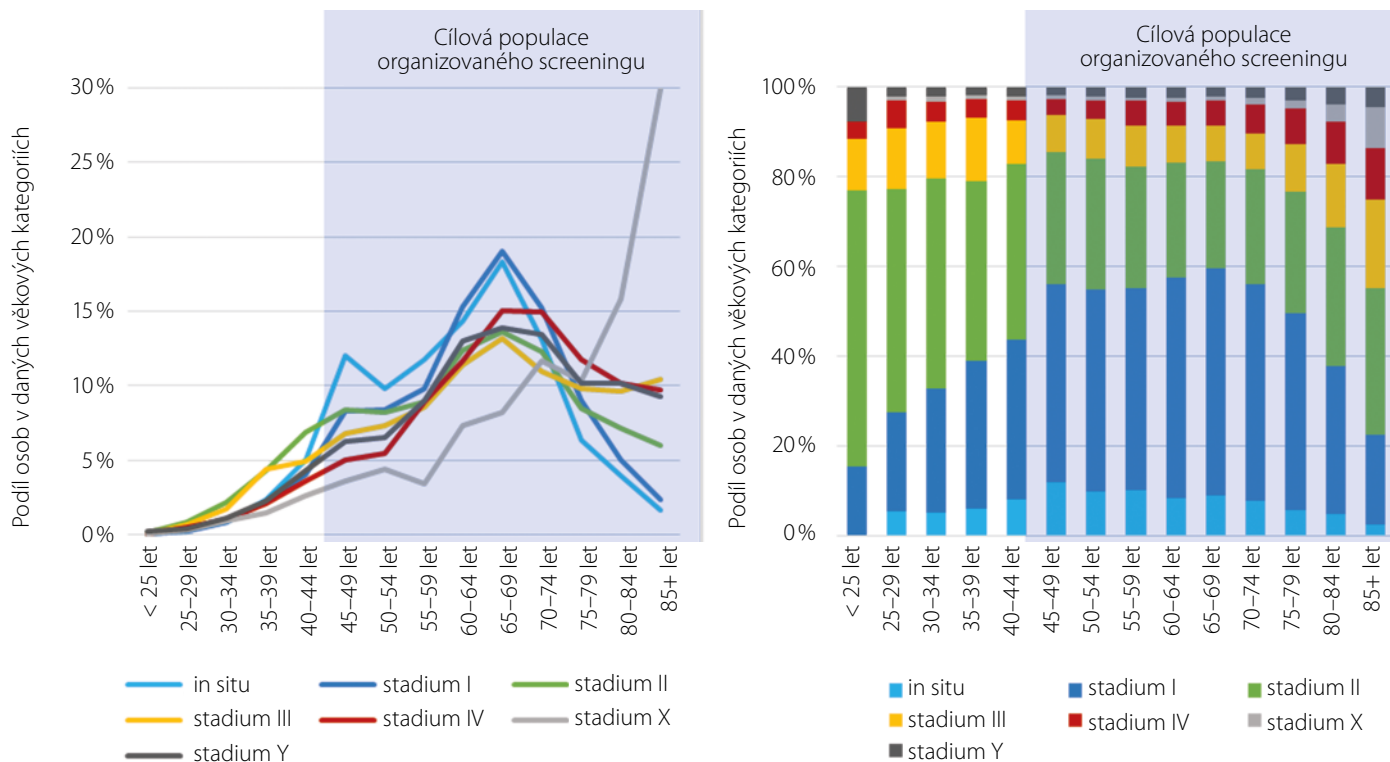
Obr. 3a. Vývoj zastoupení klinických stadií novotvarů prsu (C50, D05) u žen



Stadium X – stadium neuvedeno z objektivních důvodů; Stadium Y – stadium neuvedeno bez vysvětlení. Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy pouze na základě úmrtního listu nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacientky (do 30 dnů), nemocné neléčené pro kontraindikace onkologické léčby nebo z důvodu odmítnutí léčby pacientkou. Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný.

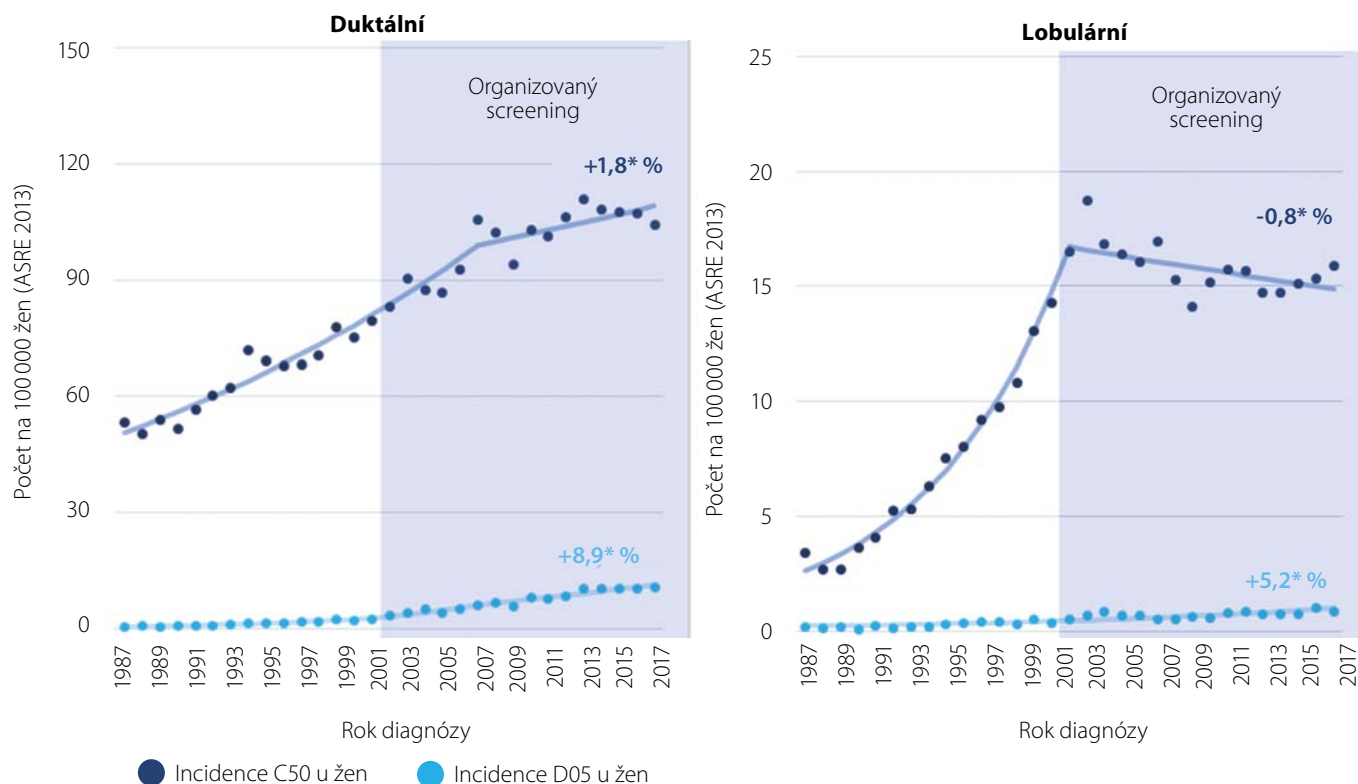
Zdroj dat: Národní onkologický registr, UZIS ČR

Obr. 3b. Vztah věku při diagnóze a klinického stadia novotvarů prsu (C50, D05) u žen v období 2013–2017



Stadium X – stadium neuvedeno z objektivních důvodů; Stadium Y – stadium neuvedeno bez vysvětlení. Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy pouze na základě úmrtního listu nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacientky (do 30 dnů), nemocné neléčené pro kontraindikace onkologické léčby nebo z důvodu odmítnutí léčby pacientkou. Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný.

Zdroj dat: Národní onkologický registr, UZIS ČR

Obr. 4. Trendy věkově standardizované incidence novotvarů prsu (C50, D05) u žen dle hlavních histologických typů

% – průměrná roční procentuální změna v období 2002–2017 stanovená metodou joinpoint regrese; * – statisticky významná průměrná roční procentuální změna (hladina významnosti 5 %)

Zdroj dat: Národní onkologický registr, UZIS ČR

Přežití pacientek s novotvary prsu

S postupně zkvalitňující se onkologickou péčí dochází také k výraznému zlepšení přežití pacientek s novotvary prsu. V recentním období 2013–2017 dosahuje relativní 5leté přežití léčených pacientek se ZN prsu celkové hodnoty 88,6 %. Při rozlišení klinického stadia při diagnóze se pak hodnoty přežití výrazně liší: stadium I dosahuje 100 %, stadium II 91,1 %, stadium III 67,4 % a stadium IV pouze 25,2 %. Pro srovnání v období před zavedením organizovaného screeningu (1998–2002) byla hodnota relativního 5letého přežití léčených pacientek celkově pouze 78,8 % (97,6 % pro stadium I, 84,5 %

pro stadium II, 59,7 % pro stadium III a 24,8 % pro stadium IV).

Novotvary prsu jako další primární novotvary

Společně s prodlužujícím se přežitím onkologických pacientů narůstá také počet pacientek, u kterých se projevují pozdní následky onkologické léčby, zejména výskyt následných primárních novotvarů (NPN). V období 2008–2017 byl jako NPN diagnostikován přibližně každý šestý (16,2 %) ZN prsu u žen a přibližně každý čtvrtý (24,8 %) NIS prsu u žen. Zastoupení klinických stadií nádorů prsu diagnostikovaných jako NPN se však výrazně neliší od nádorů prsu zachycených jako první primární novotvar.

Závěr

Předložená práce přináší komplexní pohled na epidemiologii novotvarů prsu u žen v ČR se zaměřením na zavedení organizovaného screeningového programu. Výsledky z provedené analýzy ukázaly, že po zavedení organizovaného mamografického screeningu došlo ke stabilizaci incidence a výraznému poklesu mortality ZN prsu v české populaci. V období po zavedení organizovaného screeningu je rovněž patrné vyšší zastoupení časných klinických stadií mezi nově diagnostikovanými novotvary prsu. Společně se zlepšením onkologické péče přináší screeningový program pacientkám velmi dobrou prognózu především u časně rozpoznávaných onemocnění.

LITERATURA

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Národní zdravotnický informační systém (NZIS). Národní onkologický registr (NOR) [online]. [cit. 20. 3. 2020]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>.
2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2005. [cit. 18. 5. 2020]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
3. Majek O, Danes J, Skovajsova M, et al. Breast cancer screening in the Czech Republic: time trends in performance in-

- dicators during the first seven years of the organised programme. BMC public health, 2011; 11(1/288).
4. Český statistický úřad. Demografická příručka 2017 [online]. [cit. 20. 3. 2020]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/demograficka-prirucka-2017>.
5. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Národní zdravotnický informační systém (NZIS), List o prohlídce zeměřelého (LPZ), [cit. 20. 3. 2020]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/list-prohlidke-zemreleho>.
6. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [online]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2018. [cit. 23. 3. 2020]. Dostupné z: <https://gco.iarc.fr/today>.
7. Mamo.cz – Program mamografického screeningu v České republice [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2019. [cit. 18. 5. 2020]. Dostupné z: <https://www.mamo.cz>.
8. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. Stat Med, 2000; 19(1): 335–351.

Komplexní léčba časného karcinomu prsu

Vlastimila Čmejlová

Onkologické oddělení FN Motol, Praha

Cílem komplexní léčby časného karcinomu prsu je trvalé vyléčení pacientky a eliminace mikrometastáz. Léčba časného karcinomu prsu zahrnuje chirurgický zákrok, systémovou adjuvantní a/nebo neoadjuvantní léčbu a radioterapii. Pacientkám je podávána cytostatická léčba, cílená terapie a/nebo léčba hormonální. Následně je indikována radioterapie podle rozsahu operačního výkonu a definitivního histologického vyšetření. Před zahájením léčby musí být provedena histologická verifikace s určením rozsahu onemocnění a stanovením všech základních prediktivních a prognostických faktorů. Posouzení stavu onemocnění multidisciplinárním týmem je zásadní pro volbu optimálního léčebného postupu, získání maximálního přínosu pro pacientku a minimalizaci rizik.

Klíčová slova: časný karcinom prsu, adjuvantní a neoadjuvantní léčba, cílená léčba, operační výkon, radioterapie.

Comprehensive treatment of early breast cancer

The aim of comprehensive treatment of breast cancer is the permanent cure of the patient and the elimination of micrometastases. Treatment includes surgery, systemic adjuvant / neoadjuvant treatment, and radiotherapy. Patients receive cytostatic treatment, targeted therapy, and/or hormonal therapy. Subsequently, radiotherapy is indicated according to the extent of surgery and definitive histological examination. Prior to initiation of therapy, histological verification and assessment of the extent of the disease must be performed with all basic predictive and prognostic factors determined. Assessment of the disease state by a multidisciplinary team is essential to select the optimal treatment, obtain maximum benefit and minimize risks.

Key words: early breast cancer, adjuvant and neoadjuvant treatment, target therapy, surgery, radiotherapy.

Úvod

Karcinom prsu je nejčastější nádorové onemocnění u žen. Jeho incidence trvale narůstá, v roce 2017 bylo diagnostikováno 7 209 nových případů, tj. cca 135 na 100 000 osob. Ve stejném roce zemřelo na karcinom prsu 1 620 žen, což představuje 30 úmrtí na 100 000 osob. Příznivým trendem je zvyšování podílu iniciálních stadií a snížení mortality. Na to má nepochybný vliv screeningový program, kvalitní diagnostické metody a v neposlední řadě pokrok v léčebných možnostech v rámci jednotlivých léčebných linií. V rámci léčby karcinomu prsu využíváme všech dostupných modalit používaných v onkologii – chirurgickou léčbu, radioterapii a léčbu systémovou (chemoterapie, cílená léčba, hormonální léčba). Každá pacientka s nově diagnostikovaným onemocněním by měla projít

multidisciplinárním týmem (klinický onkolog, chirurg, radiodiagnostik, patolog), kde je stanoven další optimální postup. Multidisciplinární přístup je zcela zásadní a pouze tímto způsobem lze dosahovat nejlepších léčebných výsledků. Před zahájením léčby musí být provedena histologická verifikace onemocnění s určením histologického typu se stanovením všech základních prediktivních a prognostických faktorů.

Stanovení rozsahu nádorového poškození – histologická verifikace, diagnostika a staging

Před zahájením léčby provádíme histologickou verifikaci a určujeme histologický typ karcinomu včetně základních prediktivních a prognostických faktorů. Biopsickým vyšetřením nádoru zjišťujeme kromě typu karcinomu

též jaderný grade, proliferační index ki67 (MIBI), úroveň exprese hormonálních receptorů (ER, PR) a vyšetření HER2 overexpres (imunohistochemicky, IHC) a/nebo HER2 amplifikaci (vyšetření pomocí in situ hybridizace, ISH). Zobrazovacími metodami (mamografie, ultrazvuk, popřípadě magnetická rezonance) stanovíme velikost nádoru a stav regionálních lymfatických uzlin. Vyšetření prsů magnetickou rezonancí není standardním vyšetřením v rámci stagingu onemocnění. Indikujeme jej v případě nejednoznačného rozsahu poškození, při podezření na multicentrické nebo multifokální poškození, při podezření na bilaterální nádorové poškození, při diskrepanci mezi klinickým nálezem a výsledkem zobrazovacích metod a v indikovaných případech u některých histologických podtypů karcinomu prsu (lobulární karcinom). Kromě bi-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Vlastimila Čmejlová, Vlastimila.Cmejlova@fnmotol.cz
Onkologická klinika FN Motol, V Úvalu 84, 150 00 Praha

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(4): 148–156

Článek přijat redakcí: 20. 4. 2020

Článek přijat k publikaci: 21. 5. 2020

PERJETA®
pertuzumab

Herceptin®
trastuzumab

DUÁLNÍ BLOKÁDA, PROVĚŘENÁ SYNERGIE.

CÍLEM JE VYLÉČIT!

**Léčba patientek s HER2-pozitivním
časným karcinomem prsu
s vysokým rizikem rekurence¹**

**Snížení rizika rekurence
o 28 % u patientek s N+^{2,*}**

Zkrácená informace o přípravku • Perjeta 420 mg koncentrát pro infuzní roztok. Účinná látka: pertuzumab. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/13/813/001. **Indikace:** Přípravek Perjeta je indikován k použití v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií: • k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním, lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence • k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence. Přípravek PERJETA je indikován k použití v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem u dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podávaného přípravku a číslo šarže. Při použití léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně přípravku PERJETA, byl hlášen pokles ejekční frakce levé srdeční komory. Incidence symptomatické systolické dysfunkce levé komory srdeční byla vyšší u pacientů léčených přípravkem Perjeta v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií ve srovnání s trastuzumabem a chemoterapií. Přípravek PERJETA nebyl hodnocen u pacientů s hodnotou ejekční frakce levé srdeční komory <50 % před léčbou, s anamnézou městnatého 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 mg/m² doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu. **Před použitím přípravku PERJETA s antracykliny má být pečlivě zváženo a vyhodnoceno kardiální riziko v závislosti na potřebě léčby individuálního pacienta.** Na základě farmakologických účinků anti-HER2 přípravků a antracyklinů lze očekávat zvýšené riziko kardiotoxicity při souběžném užívání přípravku Perjeta a antracyklinů než při následném užívání. U přípravku Perjeta byla pozorována závažná hypersenzitivita, včetně anafylaxe a příhod končící úmrtím. Při podání pertuzumabu se doporučuje pečlivě sledování pacienta během podávání a po dobu 60 minut po první infuzi a během podávání a podobu 30–60 minut po dalších infuzích. **Klinicky významné interakce:** Nebyly zjištěny žádné známky jakékoli farmakokinetické interakce mezi pertuzumabem a trastuzumabem, docetaxelem nebo dalšími cytostatiky. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 30 %) z těchto společných údajů byly průjem, alopecie, nauzea, únava, neutropenie a zvracení. Nejčastějšími (≥ 10 %) nežádoucími účinky stupně 3 až 4 podle kritérií NCI-CTCAE byly neutropenie a febrilní neutropenie. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená úvodní dávka pertuzumabu 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. Při podávání s pertuzumabem je doporučeno dodržovat třítydenní režim pro trastuzumab, který může být podán buď jako: • intravenózní infuze s úvodní dávkou trastuzumabu 8 mg/kg tělesné hmotnosti následovanou udržovací dávkou 6 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny, nebo jako • subkutánní injekce trastuzumabu ve fixní dávce (600 mg) každé tři týdny bez ohledu na tělesnou hmotnost pacienta. Podrobné informace o dávkování přípravku docetaxel najdete v SPC. Přípravek Perjeta a trastuzumab mají být podávány postupně a nesmí se mísit ve stejném infuzním vaku. Přípravek Perjeta a trastuzumab lze podávat v libovolném pořadí. Pokud je pacient léčen docetaxelem, má být podán po pertuzumabu a trastuzumabu. Po každé infuzi přípravku PERJETA a před zahájením další infuze trastuzumabu nebo docetaxelu se doporučuje období 30 až 60 minut sledování. Při neoadjuvantní léčbě má být přípravek Perjeta podáván ve třech až šesti cyklech v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií jako součást kompletního léčebného režimu časných karcinomů prsu, při adjuvantní léčbě má být přípravek Perjeta podáván v kombinaci s trastuzumabem po dobu celkem jednoho roku, při metastazujícím karcinomem prsu mají být pacienti léčeni přípravkem PERJETA do progresse nemoci nebo do nepřijatelné toxicity. Další podrobné informace o dávkování a délce léčby přípravku Perjeta najdete v SPC. **Dostupná balení přípravku:** PERJETA 420 mg koncentrát pro infuzní roztok. Jedna injekční lahvička se 14 ml koncentrátu obsahuje pertuzumab 420 mg o koncentraci 30 mg/ml. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 30 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Datum poslední revize textu:** 17. 4. 2020. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikacích HER2-pozitivního metastazujícího karcinomu prsu a adjuvantní léčby HER2-pozitivního karcinomu prsu, v indikaci neoadjuvantní léčby HER2-pozitivního karcinomu prsu úhrada dosud stanovena. Další informace naleznete na 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 kojenice. To umožní společnosti Roche/Genentech lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku PERJETA a poskytovat náležitě informace zdravotnickým orgánům, poskytovatelům zdravotnické péče a pacientům.

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, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Základní informace o přípravku: HERCEPTIN® 150 mg. Registrační číslo: EU/1/00/145/001. **HERCEPTIN® 600 mg/5 ml injekční roztok.** Registrační číslo: EU/1/00/145/002. **Účinná látka:** trastuzumab. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Indikace:** Léčba metastazujícího karcinomu prsu u pacientek, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (human epidermal receptor 2): a) v monoterapii u pacientek, kteří byli pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně 2 chemoterapeutickými režimy; b) v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientek, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná; c) v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientek, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; d) v kombinaci s inhibitory aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastatickým karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem. Léčba pacientek s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu: a) po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní); b) po adjuvantní chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem; c) v kombinaci s adjuvantní chemoterapií obsahující docetaxel a karboplatinu; d) v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií s následným podáním přípravku Herceptin v adjuvantní léčbě při lokálně pokročilém onemocnění nebo nádoru > 2 cm v průměru. Herceptin 150 mg) v kombinaci s kapecitabinem nebo 5-fluorouracilem a cisplatinou je indikován k léčbě nemocných s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastro-esofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Pacienti se známou přecitlivělostí na trastuzumab, myši proteiny nebo na některou z pomocných látek. Pacienti, kteří z důvodu komplikací spojených s pokročilým onkologickým onemocněním trpí klidovou dušností nebo vyžadují podpůrnou kyslíkovou terapii. **Upozornění:** Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů. Užití samotného Herceptinu je spojeno s určitým rizikem kardiotoxicity, současné podávání přípravku v kombinaci s antracykliny toto riziko zvyšuje. U nemocných, kterým byly antracykliny podávány v minulosti, je riziko kardiotoxicity nižší než při současném podávání. Bezpečnost pokračování léčby nebo opětovného zahájení léčby přípravkem u pacientů s projevem kardiotoxicity nebyla prospektivně hodnocena. Nicméně u většiny pacientů, u kterých došlo v pilotních studiích s přípravkem k rozvoji srdečního selhání, se klinický stav zlepšil po podání standardní léčby. U většiny pacientů se srdečními příznaky a prokázaným společenstvím z léčby se pokračovalo v týdně terapii přípravkem Herceptin bez dalších klinických srdečních příhod. **Klinicky významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. V klinických studiích nebyly pozorovány klinicky významné interakce mezi přípravkem Herceptin a souběžně podávanými léky. **Hlavní nežádoucí účinky:** k nejzávažnějším a/nebo nejčastějším dosud hlášeným nežádoucím účinkům při podání přípravku Herceptin (intravenózní a subkutánní podání) patří kardiální dysfunkce, reakce související s podáním, hematologická toxicita (zejména neutropenie), infekce a plicní nežádoucí účinky. Městnaté srdeční selhávání je častým nežádoucím účinkem, v některých případech končilo úmrtím pacienta. Ve studiích byly pozorovány reakce související s podáním / hypersenzitivní reakce, jako jsou třesavka a/nebo horečka, dušnost, hypotenze, sipání, bronchospasmus, tachykardie, snížená saturace kyslíku, dechová nedostatečnost, vyrážka, nauzea, zvracení a bolest hlavy. Hematologická toxicita: febrilní neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie a neutropenie se vyskytly velmi často. Mohou se vyskytnout těžké plicní nežádoucí účinky reakce, které mohou být spojeny s případem úmrtí pacienta. Patří k nim, plicní infiltrát, syndrom akutní dechové tísně, pneumonie, pneumonitida, pohrudniční výpotek, dechová tíseň, akutní otok plic a dechová nedostatečnost. Podrobný přehled všech nežádoucích účinků včetně četnosti vyskytu jsou obsahem platného aktuálního SPC. **Dávkování a způsob podání:** Herceptin 150 mg. Třítydenní režim: Doporučená úvodní nasycovací dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání počáteční nasycovací dávky. Týdenní režim: Doporučená úvodní nasycovací dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 2 mg/kg tělesné hmotnosti 1x za týden, zahajuje se jeden týden po podání počáteční nasycovací dávky. Herceptin 600mg/5ml: Doporučená dávka přípravku Herceptin pro subkutánní podání je 600 mg 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. **Dostupná balení přípravku:** Herceptin 150 mg, prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku v injekční lahvičce. Herceptin 600 mg/5 ml injekční roztok: Injekční lahvička obsahuje 5 ml roztoku (600 mg trastuzumabu). Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku. **Podmínky uchovávání:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. **Datum poslední revize textu:** 16. 7. 2020. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace o přípravku** získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Herceptin nebo na adrese: **Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111.**

Těhotenství: 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 czech_republic_pa_susar@roche.com či na 602 298 181. V průběhu těhotenství, při kterém byl plod vystaven účinku Herceptinu a během prvního roku života kojenice, budete požádáni o poskytnutí doplňujících informací. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu Herceptinu a poskytnout příslušné informace regulačním autoritám (SUKL), zdravotnickým pracovníkům a dalším pacientům. • Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.ema.europa.eu.

1. PERJETA Souhrn údajů o přípravku 17. 4. 2020.

2. Piccart M, et al. SABCS 2019 (Abstract GS1-04). * N+: pozitivní mízní uzliny



MC-CZ-0000857

opsie vlastního nádoru v prsu lze též biopticky ověřit případné suspektní postižení regionálních lymfatických uzlin, což například usnadňuje rozhodování o podání či nepodání neoadjuvantní léčby či operačním zákroku v axile v závislosti na efektu předoperační léčby. Nezbytnou součástí vstupního stagingu je vyloučení vzdálené dissemination onemocnění (RTG hrudníku, ultrazvuk břicha a scintigrafické vyšetření skeletu). V případě plánování adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapie založené na antracyclinech je nutné provést vstupně též echokardiografické vyšetření srdce z důvodu potenciální kardiotoxicity léčby. V případě lokálně pokročilého onemocnění (klinické stadium III) je vhodné provedení celotělové CT nebo PET/CT trupu. Stanovení rozsahu onemocnění je zásadní pro určení dalšího postupu (rozsah operačního výkonu, typ systémové léčby, indikace adjuvantní radioterapie). Pro vyjádření definitivního rozsahu onemocnění používáme TNM systém (aktuálně k 1. 1. 2019 platí verze 8). Časným karcinomem prsu rozumíme nádory ve stadiu I a II, stadia III a IV hodnotíme již jako pokročilé onemocnění.

Karcinom prsu představuje heterogenní spektrum nádorů lišících se v morfologii, imunoprofilu, biologických vlastnostech, prognóze a odpovědi na terapii. Zhoubné epitelové nádory prsu zahrnují neinvazivní karcinomy – duktální karcinom in situ (DCIS) a lobulární karcinom in situ (LCIS). Invazivní karcinomy nespeciálního typu NST (dříve invazivní duktální karcinom), speciálního typu (lobulární, medulární, tubulární, mucinózní), metaplastické, papilární a karcinomy s neuroendokrinní diferenciací.

Na základě molekulárně genetických analýz byl invazivní karcinom prsu rozdělen na následující podtypy, tzv. imunofenotypy: luminal A (hormonálně dependentní, s expresí steroidních receptorů, HER2 negativní, s nízkým proliferačním indexem Ki67 do 15%), luminal B (hormonálně dependentní, s různým stupněm exprese steroidních receptorů, s proliferačním indexem nad 15%, HER2 negativní nebo HER2 pozitivní s nízkým proliferačním indexem), HER2 pozitivní neluminální (hormonálně independentní, s overexpresí HER2 receptoru) a tzv. triple negativní (bez exprese steroidních receptorů a bez overexprese HER2 receptoru). Jednotlivé imunofenotypy se liší jak odpovědí na systémovou léčbu, tak i svojí prognózou, přičemž jednoznačně nejhorší prognózu mají pacientky

s triple negativním onemocněním. Další postup stanovujeme přísně individuálně na základě rozsahu a imunofenotypu onemocnění. Všechny pacientky by měly být před zahájením léčby posouzeny multidisciplinárním týmem (klinický onkolog, radiodiagnostik, chirurg, radioterapeut, popř. další odbornost), aby se tak maximalizoval léčebný přínos pro pacientku a rizika zvoleného léčebného postupu byla co nejnižší (1).

Hormonálně pozitivní (HR pozitivní) karcinom prsu tvoří velkou část z celé skupiny onemocnění, cca 75 %. Pozitivita hormonálních receptorů je definována hodnotou ER a/nebo PR ≥ 1 %. HR pozitivní karcinom prsu se dělí na skupinu nádorů luminal A a luminal B na základě standardního histologického vyšetření. Nádory luminal A jsou nádory nízkého grade, s vysokou pozitivitou estrogenových a progesteronových receptorů (ER/PR), HER2 negativitou a nízkým proliferačním indexem (Ki 67). Nádory luminal B jsou hormonálně pozitivní, ale s variabilitou exprese ER/PR, mají vyšší grade a vyšší hodnotu Ki 67. Starší pacientky mají zpravidla nádory hormonálně dependentní s HER2 negativitou, naopak u mladších patientek pozorujeme větší výskyt nádorů s vyšší proliferací, HR negativních, HER2 pozitivních a triple negativních.

HER2 pozitivní karcinom prsu tvoří 20 % všech karcinomů prsu a patří mezi prognosticky nepříznivé (Slamon et al., 1987). Vyskytuje se spíše u mladších žen a často bývá spojen s uzlinovým postižením. Biologická povaha HR pozitivních a HR negativních nádorů při současné HER2 pozitivitě se výrazně liší. HR pozitivní/HER2 pozitivní nádory („tzv. triple pozitivní“) jsou méně citlivé na chemoterapii a cílenou léčbu, dosahují menší procento patologických kompletních remisí po neoadjuvantní terapii. Taktéž recidivy bývají spíše pozdní. Jejich biologické vlastnosti určují komplexní interakce HER2 a ER signalizace. Naopak HR negativní/HER2 pozitivní nádory odpovídají na neoadjuvantní léčbu lépe, ale relabují nejčastěji v prvních 3 letech po operačním výkonu.

Triple negativní karcinomy (TNBC) jsou histologicky, molekulárně biologicky a imunologicky značně heterogenní skupinou karcinomů prsu. Tvoří přibližně 15 % všech karcinomů prsu. Častější jsou u mladších žen, často souvisí s výskytem dědičných forem karcinomu prsu způsobených mutací v genu BRCA1, vzácněji BRCA2. Klinicky se vyznačují vyšší agresivitou,

častým vznikem lokálních recidiv a vzdálených metastáz. Pětileté přežití dosahuje pouze 77 % patientek. Léčba TNBC je oblast, kde se stále hledají optimální léčebné modality a též prediktivní biomarkery.

Hereditární aspekty karcinomu prsu – na základě hereditární predispozice vzniká 5–10 % karcinomů prsu. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovaria, jehož příčinou jsou zárodečné mutace v genech BRCA 1 a BRCA 2, je nejčastější. Molekulárně genetické vyšetření genů BRCA 1 a 2 je indikováno na základě podrobného zhodnocení osobní a rodinné anamnézy. Cca 68 % karcinomů prsu asociovaných s BRCA 1 mutací je triple negativní. Karcinomy BRCA 2 pozitivních patientek jsou spíše HR pozitivní. Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu u obou BRCA genů je 40–85 %. Riziko kontralaterálního karcinomu činí 40–60 % a mužští nositelé BRCA genu mají riziko vzniku karcinomu prsu cca 1,2 %. S vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu jsou spojeny i další nádorové predispozice: syndrom Li-Fraumeni, Cowdenův syndrom, hereditární difuzní karcinom žaludku, neurofibromatóza I. typu, Peutzův-Jeghersův syndrom. Další geny asociované s významně zvýšeným rizikem karcinomu prsu jsou geny CHEK2, ATM, PALB2 (2).

Neinvazivní karcinom prsu

Pokrok ve screeningu karcinomu prsu a v diagnostických metodách vede k nárůstu zjištěných in situ karcinomů – LCIS a zejména DCIS. LCIS je zpravidla náhodný nález při biopsii prsu a není prekurzorem invazivního onemocnění, DCIS je skutečný karcinom, i když ve fázi preinvaze. Cílem terapie karcinoma in situ je prevence rozvoje invazivního karcinomu a vyloučení již existující invazivní složky tumoru.

Lobulární karcinom in situ

Asi 20 % patientek s bioptickým nálezem LCIS má při široké excizi nález DCIS nebo již invazivního karcinomu, proto panel NCCN (National Cancer Comprehensive Network) doporučuje při bioptickém nálezu LCIS provést širokou excizi k vyloučení invazivního karcinomu nebo DCIS. Lobulární karcinom in situ může být klasický, pleomorfní a tzv. nezařaditelný. Klasický LCIS nevyžaduje chirurgickou léčbu, ale představuje ukazatel rizika rozvoje karcinomu kdekoli jinde v obou prsech. Proto je pacientce doporučena primární a sekundární prevence ve smyslu sa-

movyšetřování prsů, pravidelné klinické vyšetření, zobrazovací metody (mamograf, ultrazvuk, popř. MRI) a změna životního stylu. Ke snížení rizika invazivního karcinomu je při pozitivních hormonálních receptorech užitečná chemoprevence tamoxifenem. Pleomorfní LCIS má podobné vlastnosti jako DCIS, proto je indikována kompletní široká excize s negativními okraji, radikální operační výkon ani radioterapie nejsou vyžadovány. Chemoprevence tamoxifenem je též plně indikována.

Duktální karcinom in situ

Léčba DCIS by měla minimalizovat riziko vzniku lokální recidivy a invazivního karcinomu prsu. Asi čtvrtina pacientek s DCIS má souběžně i nález invazivního karcinomu. Každá pacientka by měla mít provedenu kalkulaci rizika recidivy dle nomogramu pro DCIS (dle Memorial Sloane Kettering Cancer Center) (5). Pacientky s ohraničeným nálezem by měly být indikovány k prs šetřícímu chirurgickému výkonu, u pacientek s rozsáhlejším nálezem nebo rizikovými faktory (vyšší grade) je indikována mastektomie s případným vyšetřením sentinelové uzliny. Definice bezpečných okrajů není přesně stanovena. Těsným okrajem se většinou rozumí bezpečností lem pod 1 mm, některá pracoviště za těsný okraj považují hodnoty 2 mm. V praxi se kloníme k názoru, že okraj nad 1 mm považujeme za negativní. Radioterapie po parciálním operačním výkonu je plně indikována, i když tuto léčebnou modalitu lze vynechat u pacientek s nízkým rizikem recidivy. Naopak u pacientek s vysokým rizikem recidivy je možné zvážit boost na lůžko tumoru. Radioterapie po mastektomii pro DCIS není doporučována. Chemoprevence tamoxifenem je v případě pozitivních hormonálních receptorů doporučena vždy za předpokladu nepřítomnosti kontraindikace.

Invazivní karcinom prsu

Chirurgický výkon

V případě operabilního onemocnění (nejčastěji stadium IA a B či menší IIA) je indikován primárně operační výkon. Cílem operace na prsu je odstranit nádor a minimalizovat riziko lokální recidivy, cílem operace v axile je určit stadium onemocnění a prognózu. Operační výkony v oblasti karcinomu prsu jsou v poslední době provázeny trendem snížení radikality výkonů k maximálnímu

snížení výskytu pooperačních komplikací. Zmíněný posun se netýká jen rozsahu výkonu na prsu samotném, ale i výkonů v axile. Vždy je však nutné zachovat adekvátní onkologickou bezpečnost. Preferovaným výkonem je provedení prs zachovné operace (parciální mastektomie) s vyšetřením sentinelové uzliny (sentinel-node biopsie – SLN). Totální mastektomie je indikována v případě, kdy by provedení parciálního výkonu nesplňovalo radikální odstranění nádorového postižení (multifokální postižení v prsu, inflamatorní karcinom, rozsáhlé mikrokalcifikace) či na přání pacientky. V současnosti stále více pacientek zvažuje kontralaterální profylaktickou mastektomii. Jejím přínosem je hlavně psychologický a částečně kosmetický efekt, ovšem se sporným medicínským benefitem. Výskyt pooperačních komplikací po provedení chirurgického stagingu v minulosti prováděné axilární disekce (lymfedém, omezení hybnosti končetiny či parestezie) výrazně poklesl se zavedením biopsie sentinelové uzliny. Nejrizikovější skupinou pro vznik těchto komplikací je skupina pacientek, které podstupují spolu s axilární disekcí i radioterapii na oblast axily. Bylo prokázáno, že pacientky s klinicky negativními uzlinami a pooperačně negativní sentinelovou uzlinou mají stejné celkové přežití, jako pacientky, které podstoupily axilární disekci. Pokud tedy nejsou před operací uzliny klinicky postiženy (cN0), je standardně prováděna biopsie sentinelové uzliny místo axilární disekce. Nepochybně ale existuje ještě další skupina nemocných nad 70 let s komorbiditami, nádorem velikosti T1, luminal A, kde je možné zvážit dokonce i vynechání biopsie sentinelové uzliny. Rizikem tohoto postupu je vznik lokální recidivy a snížení celkového přežití při ponechaných infiltrovaných uzlinách in situ. Vynechání disekce axily při postižení sentinelové uzliny, problematika nehmotných lézí a jejich operace, zjišťování přítomnosti nádoru v resekátu, provádění reresekcí v jedné době (okamžitá reresekce, odložená) včetně onkoplastických chirurgických technik (onkoplastická parciální mastektomie, okamžitá mammární rekonstrukce, synchronní krytí defektů po mastektomiích) nejsou součástí toho sdělení.

Adjuvantní terapie karcinomu prsu

Adjuvantní terapie časného karcinomu prsu si klade za cíl úplné vyléčení pacientky a eliminaci reziduálního nádorového onemocnění, které

může perzistovat v organismu po provedení operačního výkonu. Toto reziduální onemocnění není možné zjistit běžnými diagnostickými metodami, jeho přítomnost můžeme tedy pouze předpokládat. Pacientky by měly být léčeny nejúčinnější dostupnou léčbou podle medicíny založené na důkazech. Zásadní směr v léčbě karcinomu prsu celosvětově udávají doporučení panelu odborníků ze St. Gallen, ESMO guidelines a NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (3, 4). Východiskem pro doporučené léčebné postupy jsou závěry z randomizovaných klinických studií a metaanalýz. V rámci systémové adjuvantní terapie karcinomu prsu je podávána cytostatická léčba, biologická terapie a/nebo léčba hormonální. Následně je indikována radioterapie podle rozsahu operačního výkonu a definitivního histologického vyšetření. O konkrétní podobě a typu adjuvantní terapie rozhoduje rozsah a typ onemocnění, předchozí neoadjuvantní terapie, rozsah a radikalita vlastního operačního výkonu a definitivní histologické vyšetření. Léčba by měla začít co nejdříve po operačním výkonu, nejdéle do 6 týdnů, protože včasné zahájení terapie má vliv na celkový efekt onkologické léčby. Délka adjuvantní terapie závisí na jejím typu, v případě chemoterapie je to nejčastěji 3–6 měsíců, cílená anti-HER2 terapie se zpravidla podává po dobu 1 roku, hormonální léčba je dlouhodobá, délka jejího užívání se pohybuje mezi 5 a 10 lety, dle rizika recidivy onemocnění.

Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapii volíme podle iniciálního rozsahu onemocnění a jeho imunofenotypu. Důležitým faktorem při zvažování chemoterapie je i předpokládaná odpověď na léčbu. Nepochybně by měla být podána pacientkám s triple negativním nádorem, u pacientek HER2 pozitivních a u nádorů luminalního typu za předpokladu přítomnosti dalších rizikových faktorů relapsu onemocnění (velký iniciální rozsah onemocnění v prsu, postižení lymfatických uzlin, grade 3, vysoký proliferační index). Základem adjuvantní i neoadjuvantní chemoterapie jsou režimy založené na antracyclinech s cyklofosfamidem a taxanech. U pacientek s nádory luminal A je podání chemoterapie jednoznačně indikováno pouze v případě vícečetného postižení spádových lymfatických uzlin v axile (4 uzliny a více). V indikovaných případech jsou dosta-

čující pouze režimy antracyklinové bez taxanů. U pacientek s nádory luminal B a HER2 pozitivními bývá většinou součástí adjuvantní léčby kombinovaná chemoterapie. V případě triple negativního onemocnění je vždy doporučena adjuvantní terapie s antracykliny, cyklofosfamidem a taxany. Délka podání chemoterapie je následující: u N0 onemocnění jsou standardem 4 cykly léčby, vyšší počet cyklů nepřináší lepší výsledky, pouze zvyšuje toxicitu, u N+ onemocnění je podáváme 6–8 cyklů, dase denzní režimy jsou účinnější (antracyklin + cyklofosfamid následovaný taxanem – AC-T), stejně tak 12× paklitaxel je účinnější než 3týdenní podání.

Specifická situace nastává u pacientek, u kterých nelze na základě rozsahu onemocnění a vyšetření standardních prediktivních a prognostických faktorů jednoznačně stanovit, zda benefit z podané chemoterapie převyšuje rizika s chemoterapií spojená. Nejčastěji se jedná o pacientky s luminalními B nádory, bez uzlinového postižení, G2 se střední proliferací. K rozhodnutí, zda podat, nebo nepodat adjuvantní chemoterapii, může přispět provedení speciálních multigenových vyšetření (Oncotype DX, EndoPredict, MammaPrint, PAM50 a další). Výsledkem těchto prognostických vyšetření je stanovení rizika relapsu onemocnění a zhodnocení přínosu adjuvantní chemoterapie. V současnosti je v ČR dostupný pouze Oncotype DX, kde stanovení tzv. recurrence score (RS) určuje stupeň rizika recidivy a nutnost podání či nepodání adjuvantní chemoterapie (6). Před zahájením chemoterapie vždy zvažujeme poměr jejího přínosu a rizik pramenících z jejích nežádoucích účinků. V rámci iniciační rozvahy nutno zvažovat věk pacientky, její komorbiditu včetně celkového biologického stavu a v neposlední řadě i její přání a preference. Nesporným faktem ovšem je, že adjuvantní léčba riziko relapsu onemocnění pouze snižuje a ne zcela eliminuje. Ani vysoce agresivní léčba nedokáže zajistit trvalou remisi onemocnění, na druhé straně vynechání adjuvantní systémové terapie z různých důvodů nemusí vždy znamenat relaps onemocnění.

U premenopauzálních pacientek léčených chemoterapií většinou dochází k arteficiální menopauze, přechodné nebo trvalé. Proto je nutné pravidelně monitorovat hladiny estradiolu, FSH nebo LH, protože k návratu ovariální funkce může dojít i bez menstruace. Ochrana ovariální funkce využitím analog LHRH (goserelin) podaná

v dostatečném předstihu před léčbou je účinná a bezpečná.

Adjuvantní cílená léčba

Standardním léčebným postupem je u HER2 pozitivních pacientek podání antracyklinových režimů plus taxany v kombinaci s cílenou léčbou. V léčbě časného karcinomu prsu se od roku 2006 používá protilátka, která se váže na receptor pro lidský epidermální růstový faktor (HER2) trastuzumab. Po dokončení adjuvantního režimu s taxanem se pokračuje v aplikaci trastuzumabu v monoterapii nebo v kombinaci s hormonální léčbou u hormonálně dependentního onemocnění. Terapie trastuzumabem vede k prodloužení celkového přežití a snížení četnosti relapsů onemocnění a toto bylo jasně dokladováno výsledky velkých klinických studií HERA, BCIRG-006, NSABP-B31 a N9831 na více než 12 000 pacientkách (7, 8). Za standard je považována délka 1 rok, delší podávání nepřineslo pacientkám žádný benefit, naopak kratší podávání se jeví jako nedostatečné, zvláště u hormonálně negativních a N+ nemocných. Na druhou stranu je v současnosti intenzivně diskutována problematika „deeskalace léčby“. Existují totiž jednak skupiny pacientek, u kterých lze vynechat použití antracyklinů a podat pouze taxany s trastuzumabem (malé nádory s příznivými charakteristikami bez postižení lymfatických uzlin). Pacientky s nádorem velikosti T1a ve většině případů nejsou trastuzumabem léčeny vůbec. A též skupiny pacientek vyššího věku s kardiálním postižením, které by mohly být léčeny trastuzumabem pouze 6 měsíců (studie PHARE, SHORT-HER, PERSEPHONE) (9). Cílená léčba trastuzumabem kombinovaná pouze s hormonální terapií u HER2 pozitivních/HR+ pacientek je dobře tolerována, je výhodná právě u starších nemocných se závažnými komorbiditami, ale nelze ji považovat za standardní postup. Adjuvantní duální antiHER2 terapie (trastuzumab + pertuzumab) je schválena od roku 2018, a má benefit zejména u pacientek s hormonálně negativním nádorem a/nebo pozitivními lymfatickými uzlinami, jak doložily výsledky studie APHINITY (10). Tato kombinace má úhradu ze zdravotního pojištění od ledna letošního roku a je určena pacientkám s HER2 pozitivním karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence a postiženými uzlinami, které nesmí být předléčeny neoadjuvantní chemoterapií.

Adjuvantní hormonální léčba

Adjuvantní hormonální terapie by měla být součástí léčby všech pacientek s hormonálně dependentním onemocněním bez ohledu na věk pacientky, iniciační rozsah onemocnění a bez ohledu na to, zda pacientka byla, či nebyla léčena adjuvantní chemoterapií. Kombinace adjuvantní chemoterapie a hormonální léčby je jednoznačně sekvenční, kdy po skončení chemoterapie zahajujeme dlouhodobou hormonální léčbu. U postmenopauzálních pacientek používáme hormonální terapii tamoxifen či inhibitory aromatáz (IA) v monoterapii, u premenopauzálních pacientek se používá hormonální terapie tamoxifen či inhibitory aromatáz v kombinaci s ovariální supresí/ablací (OFS). Použití inhibitorů aromatáz u premenopauzálních pacientek je možné pouze v kombinaci s ovariální supresí pomocí LHRH analog nebo po provedení chirurgické kastrace. Z dostupných preparátů ze skupiny IA jsou nejčastěji používány letrozol a anastrozol (nesteroidní IA) a exemestan (steroidní IA). V současné době se nedaří najít biomarker, který by stanovil riziko časného versus pozdního relapsu, a tím by nám pomohl při rozhodování o délce adjuvantní hormonoterapie.

Při podávání Tamoxifenu je nutné pravidelné gynekologické vyšetření všech pacientek alespoň 2× ročně včetně vaginálního ultrazvuku pro riziko proliferativních endometriálních změn (endometriální neoplazie, hyperplazie a polypy) až karcinomu endometria. Podávání inhibitorů aromatáz je zatíženo nejčastěji atalgiemi a ztuhlostí kloubů, bolestmi hlavy, návaly a osteoporózou.

Premenopauzální pacientky

Premenopauzální pacientky s HR pozitivním karcinomem prsu by měly být standardně léčeny adjuvantní hormonoterapií bez ohledu na věk, stav lymfatických uzlin či podání adjuvantní chemoterapie. Dle doporučení ze St. Gallen 2017 lze u pacientek s vysokou expresí HR, malým nádorem (pT1a a pT1b), nízkou proliferací a nízkým grade podat pouze tamoxifen na dobu 5 let.

U skupiny nejasného klinického rizika (N0) je vhodné pacientkám nabídnout kombinaci tamoxifenu s ovariální ablací/supresí nebo exemestanu s OFS. U některých pacientek je taktéž vhodná prodloužená adjuvance tamoxifenem.

U pacientek středního nebo vysokého klinického rizika (tumor velikosti pT1c, pT2, pN0 nebo pN1a (1–3 uzliny), střední nebo vysokou expresí

HR, střední nebo vysokou proliferací či grade) se doporučuje zvážit kombinaci exemestanu s OFS. Zde by měla být součástí adjuvantní hormonální terapie i prodloužená adjuvance tamoxifenem na 10 let (studie ATLAS, aTTom, NSAPB B-14) (11).

Skupina pacientek s vysokým rizikem recidivy onemocnění (tumory s velkým rozsahem lokoregionálně (od T3 a/nebo N2.N3) nízkou nebo střední expresí HR a vyšším proliferčním indexem) by měla být léčena kombinací inhibitoru aromatáz a OFS (studie TEXT, SOFT) (12). Měla by být podána i prodloužená adjuvance inhibitory aromatázy. Optimální délka podávání goserelinu byla dlouze diskutována, nyní je optimální podávání LHRH analog po dobu 5 let.

Postmenopauzální pacientky

Postmenopauzální pacientky mohou být léčeny tamoxifenem (studie ATLAS), inhibitory aromatázy (studie ATAC, BIG 1–98) nebo kombinací tamoxifenu a IA při sekvenční adjuvantní hormonální léčbě (13). Volba léčebného schématu a délka adjuvantní hormonální terapie závisí na stanovení rizika relapsu onemocnění. Optimální léčebné schéma a délka podávání adjuvantní hormonální terapie jsou stále předmětem klinických studií a četných diskusí. Pacientky s nízkým rizikem relapsu onemocnění mohou být léčeny tamoxifenem samotným po celkovou dobu 5 let. Pacientky s vyšším rizikem relapsu onemocnění (G3 tumor, postižení spádových lymfatických uzlin, vysoký proliferční index) by měly být léčeny IA. Dle dostupných dat jsou možná následující schémata: up-front léčba IA, prodloužená po dobu 10 let, sekvenční tamoxifen → IA, sekvenční IA → tamoxifen a léčba tamoxifenem po dobu 10 let u pacientek s vyšším rizikem relapsu onemocnění, které mají kontraindikaci IA. Pacientky s postižením lymfatických uzlin nejlépe profitují z terapie IA ve smyslu prodloužení OS. Dosud nebylo jednoznačně stanoveno, zda je v rámci adjuvantní terapie nejvýhodnější strategií up-front léčba, sekvenční, nebo prodloužená léčba IA. Taktéž není známa optimální délka trvání adjuvantní hormonální léčby. Výsledky klinických studií ukazují na benefit spíše delšího podávání hormonální terapie (studie MA 17).

Adjuvantní léčba preparáty

modifikující kostní metabolismus

Metaanalýza průběhu choroby a léčby bisfosfonáty u téměř 23 000 žen prokázala, že

u premenopauzálních pacientek nemá podávání bisfosfonátů vliv na průběh onemocnění. Postmenopauzální pacientky naopak mohou z této léčby profitovat snížením rizika recidiv ve skeletu a snížením rizika úmrtí na karcinom prsu. Prospěch lze očekávat u pacientek s vyšším rizikem recidivy (TNBC, HER2 +, N+). Nejvyšší úroveň důkazů o adjuvantním podání léků modifikujících kostní metabolismus má 3–5leté podávání klodronátu a zoledronátu.

Neoadjuvantní terapie

Neoadjuvantní terapie časného a lokálně pokročilého karcinomu prsu si klade za cíl jednak umožnit operabilitu pokročilého onemocnění, snížit počet radikálních operačních řešení a ověřit účinnost takto podávané systémové léčby. V neposlední řadě je cílem též eliminace možného mikrometastatického postižení u agresivních typů nádorů, kde nelze toto postižení detekovat žádnou laboratorní nebo zobrazovací metodou.

Podle randomizovaných studií má neoadjuvantní systémová léčba stejný přínos z hlediska délky přežití bez choroby (EFS) a celkového přežití (OS) srovnatelný s adjuvantní léčbou (NSABP B-18, B-27). Nejlepším výsledkem neoadjuvantní léčby je dosažení patologické kompletní remise (pCR), tedy nepřítomnosti invazivního nádoru v histologickém vyšetření operovaného prsu včetně lymfatických uzlin. Reziduální choroba po ukončení neoadjuvantní léčby je zvláště u triple negativního a HER2 pozitivního nádoru významným prognostickým faktorem rizika rekurence onemocnění. Podání neoadjuvantní léčby je výhodné u pacientek s infiltrací uzlin, kdy je následně při operačním výkonu vyšetřena sentinelová lymfatická uzlina (SLN) a nevyžaduje vždy provedení disekce axily, která je spojena s vyšším rizikem výskytu lymfedému. Neoadjuvantní léčba je též zvažována u pacientek s karcinomem prsu vzniklým v těhotenství, kdy nemocné nemohou být v první době operovány. Standardním postupem po kompletním chirurgickém odstranění nádorového rezidua po neoadjuvantní léčbě je pooperační radioterapie a adjuvantní hormonální nebo cílená léčba podle rozsahu onemocnění a biologického profilu nádoru.

Indikace neoadjuvantní systémové léčby

Na základě aktuálních NCCN a ESMO guidelines 2019–2020 pro karcinom prsu bychom měli

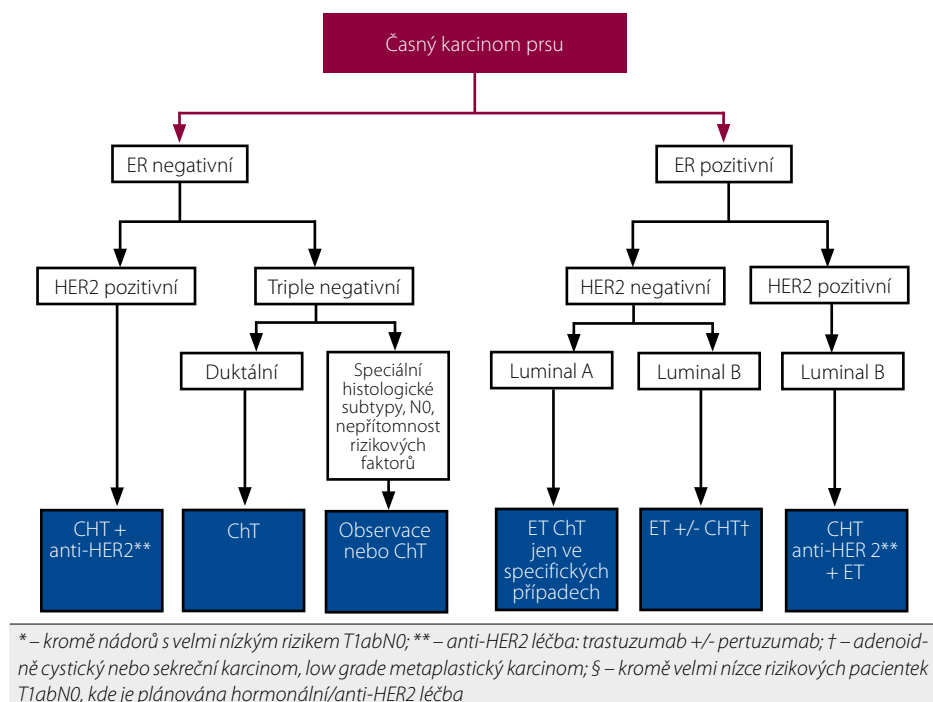
k neoadjuvantní léčbě přistoupit u nemocných po bioptické verifikaci karcinomu, kde není nález lokálně operabilní – v klinickém stadiu IIIA–IIIC nebo tam, kde lze dosáhnout prs šetřícího výkonu ve stadiích IIA–IIB. Dále je nutné zvážit neoadjuvantní léčbu také u HER2 pozitivních karcinomů a triple negativních nádorů velikosti nad 2 cm, kde je vysoká pravděpodobnost odpovědi na léčbu s dosažením patologické kompletní remise.

Patologická kompletní remise (pCR) znamená nepřítomnost buněk invazivního karcinomu jak v prsu, tak v lymfatických uzlinách. Klinická kompletní regrese (cCR) nemusí vždy korelovat s pCR a téměř jedna třetina nemocných s cCR má zjištěna patologická rezidua při chirurgickém výkonu. Patologická kompletní remise (ypT0/is ypN0) po neoadjuvantní léčbě má zásadní prognostický význam. Nejvíce z této léčby profitují nemocné s rychle rostoucími nádory, s vysokou proliferční aktivitou, triple negativní tumory a HER2 pozitivní karcinomy s negativními hormonálními receptory, které podle některých studií dosahují pCR ve 45 až 60%. Pacientky s nádorem luminal A a luminal B HER2 negativní s pozitivními hormonálními receptory dosahují nižší procento patologických kompletních remisí, pouze kolem 10%, pacientky s nádorem luminal B HER2 pozitivní 10–25%. Stupeň objektivní léčebné odpovědi stanovujeme v průběhu nebo bezprostředně po ukončení neoadjuvantní léčby pomocí klinického vyšetření a zobrazovacími metodami, a tak in vivo posuzujeme senzitivitu podané léčby. Během léčby by měly být pacientky pečlivě sledovány pro případné včasné zachycení progresu onemocnění bez odpovědi na léčbu. Změna léčebného režimu respektive léčebné strategie je poté nezbytná. Progrese onemocnění v průběhu neoadjuvantní léčby dosahuje v průměru asi 3–5 procent případů. Potom je nutné provést předčasně operační výkon – radikální mastektomii s axilární disekcí, v krajních případech je nutné operační výkon úplně vynechat a změnit léčebný režim na jiný, či dokonce paliativní při zjištění nádorového rozsevu. Nelze nezmínit ani ztrátu prognostické informace u pacientek, které před zahájením neoadjuvantní léčby nepodstoupily vyšetření sentinelové uzliny.

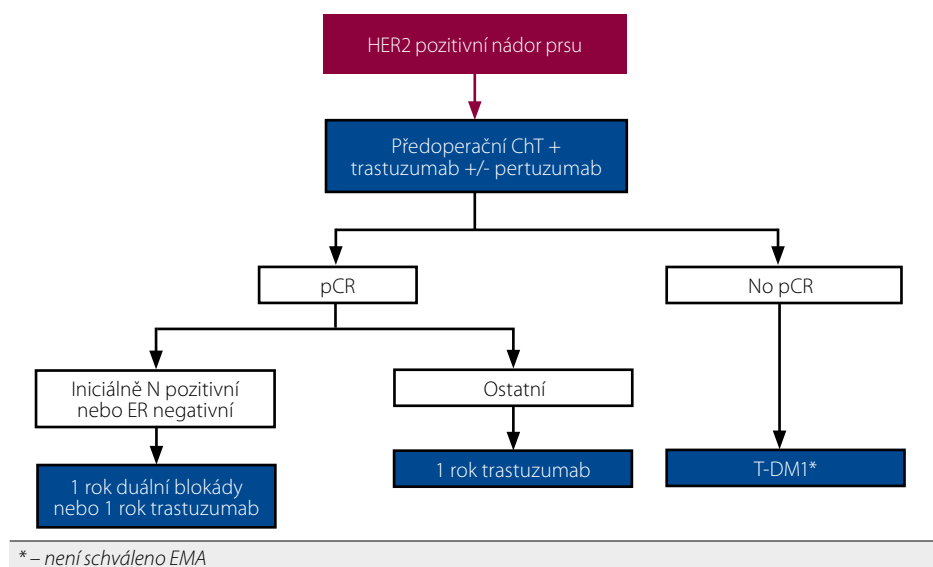
Neoadjuvantní chemoterapie

Vlastní léčbu zahajujeme ihned po dokončení vstupního stagingu, ideálně během 2–4

Obr. 1. (Neo)adjuvantní léčba podle imunofenotypu nádoru



Obr. 2. (Neo)adjuvantní léčba HER2 pozitivních pacientek



týdnů. V době zahájení léčby je vhodné též označit nádor pomocí klipu, což umožní zacílit lokoregionální léčbu na oblast původního nádoru. Doporučovaná délka neoadjuvantní chemoterapie je 4–6 měsíců. Volba chemoterapeutického režimu závisí na typu daného karcinomu prsu a v současnosti používané chemoterapeutické režimy jsou založeny na antracyclinech a taxanech – kombinace AC, EC, FAC, FEC, TAC, AC-T nebo AC – docetaxel. Nejčastěji je užíván režim 4x AC/4x docetaxel či 4x AC/12x weekly paklitaxel, který je nyní zároveň považován dle mezinárodních guidelines za standard-

ní. Randomizované studie fáze III v současnosti neprokázaly výhodu fluorouracilu přidávaného k antracyklinovým režimům, zvyšuje toxicitu léčby, a proto není podle aktuálních guidelines v kombinaci s antracykliny doporučován. U nemocných s kontraindikací antracyklinů je možné použít režim neantracyklinový. Na základě výsledků klinických studií se jeví kombinace antracyklin + cyklofosamid následovaný taxanem jako nejúčinnější (NSABP B27), pro jiná cytostatika či alternativní kombinace cytostatik nejsou dostatečná data podložena studiovými výsledky. V případě pozitivní odpovědi na

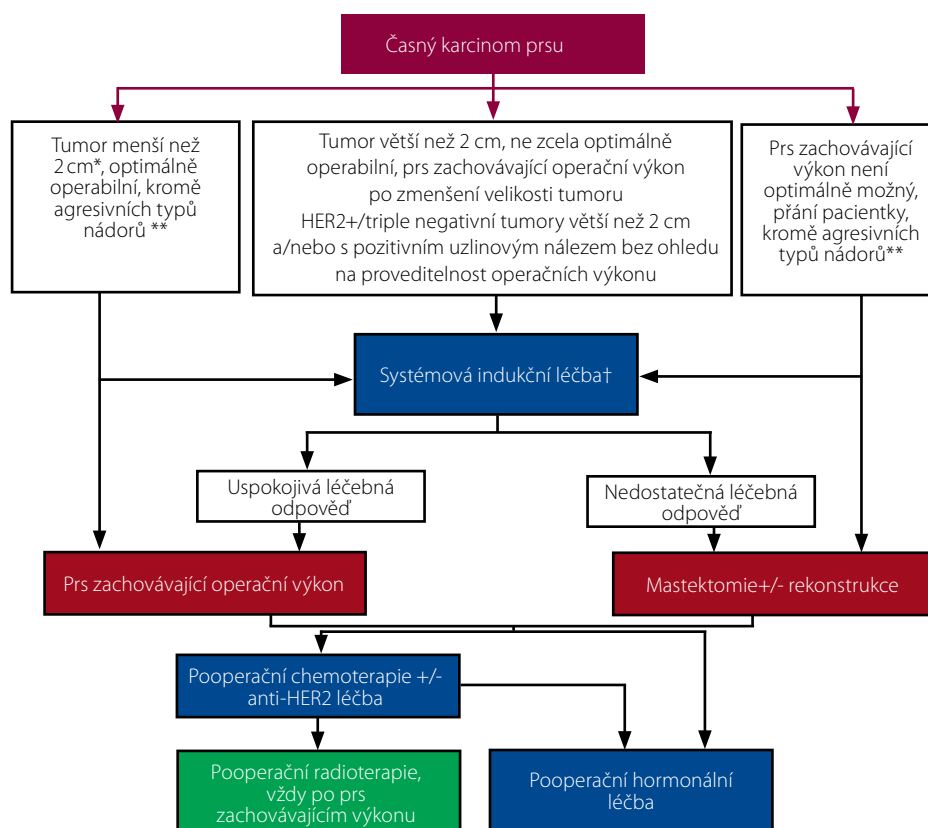
neoadjuvantní chemoterapii by měla být podána chemoterapie kompletně k dosažení maximálního klinického efektu a poté je indikován operační výkon. U triple negativních karcinomů s vysokou proliferační aktivitou bylo v klinických studiích testováno přidání platinových derivátů k neoadjuvantní chemoterapii a bylo pozorováno vysoké procento pCR, ale jejich podávání dosud není standardním postupem (CALGB 40603, GeparQuinto-GBG 44, GeparSixto) (14, 15, 16). Konkrétně ve studii GeparQuinto byl zkoušeným preparátem mimo jiné i bevacizumab s 39% pCR proti 28% u pacientek v rameni s chemoterapií, ale jeho použití je zatím určeno pouze do klinických studií. U pacientek s triple negativním karcinomem prsu a zároveň se známou BRCA 1/2 pozitivitou je naopak třeba zařazení karbo – nebo cisplatinu do léčebného schématu pro vysokou chemosenzitivitu zvážit a účelnost podání individuálně posoudit. Dosažení vyšší četnosti pCR u HER2 pozitivních a lumenálních typů karcinomů po přidání platinového derivátu není jednoznačné.

Neoadjuvantní léčba u nemocných s HER2 pozitivitou

Cílená léčba podaná pacientkám s HER2 pozitivním karcinomem je spojena s vysokou pravděpodobností dosažení pCR, což může u těchto nemocných významně ovlivnit prognózu. Standardním neoadjuvantním režimem v současnosti je u HER2 pozitivních karcinomů prsu režim 4x AC (antracyklin + cyklofosamid) následovaný režimem 4x D (docetaxel) nebo 12x P (paklitaxel) + trastuzumab, který je podáván po operaci dále adjuvantně s/bez hormonální léčby maximálně celkem po dobu 1 roku.

Přínos přidání trastuzumabu k neoadjuvantním chemoterapeutickým režimům byl potvrzen v řadě klinických studií (NOAH, HannaH), kdy došlo k signifikantnímu zvýšení počtu patologických kompletních remisí a zlepšení EFS i OS. Na základě studie NOAH se stal trastuzumab standardní součástí neoadjuvantní léčby pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu (17). Studie HannaH porovnávala efekt subkutánního a intravenózního trastuzumabu u pacientů HER2 pozitivních v neoadjuvantním režimu (docetaxel, FEC, trastuzumab) a v obou ramenech byl zaznamenán stejný počet pCR (18). Duální cílená léčba trastuzumab + pertuzumab v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvanci dosáhla dalšího

Obr. 3. Léčba časného karcinomu prsu



* – nádory (triple negativní, HER2 pozitivní, luminal B-like), kde je nutno posoudit možnou léčebnou odpověď a prognózu je indikována předoperační chemoterapie; ** – agresivní fenotypy: TNBC nebo HER2 pozitivní tumory; † – pokud je plánována chemoterapie, měla by být podána kompletně jako neoadjuvantní; †† – konkomitantní pooperační radioterapie, pooperační hormonální léčba

zvýšení počtu patologických kompletních remisí spolu se zlepšením EFS a OS. Tato kombinace by měla být zvážena u vysoce rizikových nemocných s N+ chorobou a negativními hormonálními receptory, ale aktuálně nemá úhradu ze zdravotního pojištění. Ve studii Neosphere bylo dosaženo nejvyššího procenta pCR – 45,8% v rameni pacientek léčených trojkombinací trastuzumab + pertuzumab + docetaxel (19). Celkově byla frekvence pCR vyšší u pacientek s HR negativních než u pacientek s HR pozitivitou bez ohledu na použitý neoadjuvantní režim a u pacientek HR negativních i samotná anti-HER2 léčba pertuzumabem a trastuzumabem bez chemoterapie navodila poměrně vysoké procento pCR. Proto lze konstatovat, že určitou podskupinu nemocných můžeme poměrně úspěšně léčit i bez chemoterapie podáním kombinace pertuzumab + trastuzumab (TRYPHAENA) (20). Dalším testovaným preparátem v neoadjuvanci byl lapatinib (studie NeoALLTO, GeparQuinto), který se v monoterapii s chemoterapií ukázal jako méně účinný, i když v kombinaci s trastuzumabem se jeho výsledky zlepšily (21). V neoadjuvanci byl

testován také trastuzumab emtansin (T-DM1) ve studii ADAPT – T-DM1 s hormonoterapií a trastuzumabem s hormonoterapií. Procento pCR bylo po pěti letech nejvyšší v rameni T-DM1, cca 41 %.

Neoadjuvantní hormonální terapie

Neoadjuvantní hormonální terapii podáváme nejčastěji postmenopauzálním pacientkám, kde lze očekávat odpověď na hormonální léčbu (nádory s vysoce pozitivními hormonálními receptory, nízkou proliferativní aktivitou) s kontraindikací chemoterapie, těm co chemoterapii odmítnou nebo nemocným ve špatném biologickém stavu. Cílem je minimalizace toxicity u nemocných, u kterých nepředpokládáme dostatečnou léčebnou odpověď na chemoterapii. Pro příznivý profil nežádoucích účinků je tato léčba vhodná pro starší nemocné a nemocné s intolerancí chemoterapie. Nedosažení pCR v případě neoadjuvantní hormonální terapie ale nelze interpretovat jako rezistenci k hormonální léčbě. Premenopauzální pacientky s pozitivními hormonálními receptory by neměly být předoperačně léčeny rutině hormonální terapií a ty,

které odmítnou chemoterapii, jsou indikovány spíše k operačnímu řešení, pokud je to technicky možné. Data z klinických studií prokázala větší efektivitu inhibitorů aromatáz než tamoxifenu a lze použít kterýkoli inhibitor (anastrozol, letrozol či exemestan) – studie Z1031 – se stejnou účinností (22). Nástup účinku léčby je pomalejší než u chemoterapie a délka podávání neoadjuvantní hormonální léčby jsou minimálně 3 měsíce, ideálně pak 4 až 8 měsíců podle stupně klinické odpovědi. V hormonální terapii se pak pokračuje po operačním výkonu v adjuvantním režimu.

Chirurgický výkon po neoadjuvantní chemoterapii

Během neoadjuvantní léčby by měly být pacientky sledovány jak klinicky, tak zobrazovacími metodami k posouzení odpovědi na léčbu. Klinické vyšetření by mělo být prováděno pravidelně v průběhu chemoterapie, sonografické vyšetření cca v polovině plánované léčby a nejpozději při ukončení léčby před chirurgickým zákrokem. Pokud pacientky vstupně absolvovaly i MRI prsu, je užitečné toto vyšetření provést před operačním výkonem k posouzení reziduální choroby. Klinické vyšetření a zobrazovací metody nepochybně korelují s následným histopatologickým vyšetřením chirurgického preparátu. Rebiopsie tumoru proto po skončení neoadjuvantní terapie není standardně doporučována. Operační výkon by měl být proveden nejdéle do 6 týdnů od ukončení neoadjuvantní léčby, co nejdříve po odeznění vedlejších účinků terapie. Po ukončení neoadjuvantní terapie by měl být definitivně stanoven rozsah operačního výkonu na základě zhodnocení léčebné odpovědi, rozhodnutí multidisciplinárního týmu a v neposlední řadě i přání pacientky. Na základě konsensu St. Gallen 2017 je možné chirurgické odstranění reziduálního tumoru v jeho velikosti po ukončení neoadjuvantní léčby, nikoli tedy v jeho původní velikosti před jejím zahájením. Jedinou výjimkou je reziduální multicentrické postižení, kde je nutno rozšířit resekci až k hranicím původního nádoru. Mastektomie je po neoadjuvantní chemoterapii indikována u nemocných s malou odpovědí na léčbu, BRCA pozitivních pacientek spolu s druhostranným profylaktickým výkonem nebo vlastním rozhodnutím pacientky (Z1031, Z0011, SENTINA, AMAROS) (22, 23, 24, 25). Další aspekty chirurgické léčby, rozsahu operačního

ho výkonu či okamžité rekonstrukce přesahují rámec toho sdělení. V rámci patologického vyšetření není imunohistochemické vyšetření ER, PR a HER2 nezbytně nutné opakovat, pokud bylo provedeno v diagnostické biopsii. Po neoadjuvantní chemoterapii se setkáváme v cca 10–30 % se změnou v expresi HER2 receptoru a po neoadjuvantní antiHER2 léčbě dochází ke ztrátě amplifikace až v 43 % případů. Klinický význam této skutečnosti je nejasný, stejně tak není jasné, zda jsou změny způsobeny skutečnou změnou nádorové populace či přímým efektem léčby. Doporučuje se tedy při volbě následné léčby přihlídnout k výsledku biopsie před léčbou.

Adjuvance po neoadjuvantní léčbě

Po provedení operačního výkonu se další postup řídí fenotypem nádoru a rozsahem onemocnění. Systémová adjuvantní léčba zahrnuje u HER2 pozitivních nemocných trastuzumab po dobu jednoho roku. Pokračování duální antiHER2 terapie (trastuzumab + pertuzumab) má benefit zejména u pacientek s hormonálně negativním nádorem a/nebo pozitivními lymfatickými uzlinami (AFINITY), které dosáhly pCR. U nemocných s hormonálně pozitivním nádorem, pozitivními lymfatickými uzlinami a nádorovým reziduem, které nejsou předléčeny duální blokádou (trastuzumab + pertuzumab) je možné zvážit podání neratinibu (ExteNET) (26). HER2 pozitivním pacientkám, které nedosáhly pCR po absolvování neoadjuvantní chemoterapie a trastuzumabem bez pertuzumabu, lze trastuzumab nahradit adjuvantním podáním TDM-1 (trastuzumab emtansine) na základě schválení FDA z května 2019. Podkladem pro toto rozhodnutí byla studie KATHERINE, která hodnotila možnost snížení rizika relapsu pacientek, které nedosáhly pCR (27). V následné adjuvantní léčbě byl pozorován přínos podání konjugátu protilátky a cytostatikem ve všech sledovaných podskupinách a prokázal statisticky významné zlepšení přežití bez invazivního onemocnění. Všechny tři poslední zmiňované indikace aktuálně nemají úhradu ze zdravotního pojištění. Adjuvantní chemoterapie kapecitabinem by měla být zvážena u triple negativních nemocných, které nedosáhly pCR (CREATE-X) (28). Hormonální léčba je indikována adjuvantně všem pacientkám s pozitivními hormonálními receptory, premenopauzálním

pacientkám k hormonální terapii přidáváme LHRH analoga. Radioterapie po skončení neoadjuvantní léčby je doporučována jednak podle rozsahu operačního výkonu, definitivní velikosti tumoru a stupni postižení axilárních lymfatických uzlin.

Radioterapie

Radioterapie snižuje nejenom riziko lokoregionální recidivy, ale též celkové přežití. Radioterapie musí být zahájena do 6 měsíců po chirurgickém výkonu a kombinace chemoterapie a radioterapie je vždy sekvenční.

Adjuvantní radioterapie po prs zachovávajícím výkonu zahrnuje cílový objem na celou tkáň prsu, případně spádová lymfatika (axila, nadklíčkové a podklíčkové LU). Je obvykle aplikována normofrakcionovaně, tj. 5 dnů v týdnu dávkou 1,8–2,0 Gy. Zpravidla se aplikuje 50 Gy ve 25 frakcích, 5x týdně, tzn. normofrakcionovaně. U pacientek s vyšším rizikem recurence nádorového postižení se následně aplikuje „boost“ na oblast lůžka primárního nádoru, nejčastěji se užívá 10–16 Gy v 5–8 frakcích. Vyšší riziko recurence znamená nižší věk nemocné, vyšší grade tumoru, angioinvasi či lymfangioinvasi, negativita HR, nedostatečné bezpečné resekční okraje. Alternativou boostu zevní radioterapií je **brachyterapie**, která je vhodná u pacientek s objemnějšími prsy a uložením lůžka tumoru v hloubce. Brachyterapie naopak není vhodná tam, kde by byl cílový objem v blízkosti kůže či žebor a vzdálenost od těchto orgánů by měla být minimálně 1–2 cm. Frakcionační režim brachyterapie je 4x3 Gy nebo 1x10 Gy. U pacientek po parciální operaci, kde je plánována radioterapie bez lymfatických uzlin lze indikovat hypofrakcionační režim léčby. Tato indikace nezávisí na gradu, stavu HR, HER2, věku nemocné ani podané systémové chemoterapii. Dávky jsou 40 Gy v 15 frakcích a 2,66 Gy nebo 42,5 Gy v 16 frakcích. Tyto režimy zkracují celkovou dobu léčby při zachování klinické účinnosti a kosmetického efektu. Tato léčebná metoda se zatím nestala standardním postupem. V říjnu 2018 byly publikovány výsledky 10letého sledování v rámci studie IBCSG 23–01, zpřesňující indikaci radioterapie prsu s nebo bez lymfatických uzlin při postižení axilárních uzlin mikrometastázami (29). Ozařování lymfatických uzlin tedy není indikováno u pacientek s mikrometastázami v 1–2 setinelových uzlinách včetně nemocných bez provedené disekce axily. Indikace radioterapie regionálních lymfatických uzlin po parciálním operačním výkonu s postižením

4 a více uzlin makrometastázami je nepochybná, ale situace u postižení 1–3 lymfatických uzlin není zcela jednoduchá. U high-risk nemocných je jasný přínos adjuvantní radioterapie lymfatických uzlin. U nízké rizikových nemocných lze ozařování axily zcela vynechat. **Adjuvantní radioterapie po mastektomii** je indikována u tumorů T3 a T4, při pozitivních okrajích a při pozitivním nálezu v axile. Protonová radioterapie snižuje toxicitu a redukuje dávky záření na kritické orgány (srdce a plíce) a lze ji zvážovat u mladších nemocných s rizikovými karcinomy, levostranným postižením a nutností ozařování vnitřních mamárních uzlin.

Závěr

Základem veškeré léčby karcinomu prsu je kvalitně provedená diagnostika onemocnění. Optimální terapeutický postup by měl být stanoven v rámci multidisciplinárního týmu za přítomnosti všech odborníků, kteří se podílejí na komplexní léčbě tohoto onemocnění. Cílem neoadjuvantní a adjuvantní terapie je trvalé vyléčení pacientek. V posledních letech došlo k pokroku v léčebných možnostech, hlavně u pacientek s HER2 pozitivním onemocněním, čímž se významně zlepšila prognóza těchto pacientek. Bohužel u pacientek s triple negativním karcinomem se špatnou prognózu onemocnění zůstává stále jedinou léčebnou možností konvenční cytostatická léčba. Neoadjuvantní chemoterapii lze dosáhnout zlepšení prognózy těchto pacientek, které dosáhnou patologické kompletní remise. V rámci adjuvantní chemoterapie je v současnosti snaha o optimální výběr pacientek, které z této léčby profitují a nejsou zbytečně zatěžovány nežádoucími účinky chemoterapie. Adjuvantní hormonální terapie je standardem u všech pacientek s hormonálně dependentním onemocněním, otázkou však zůstává v jaké sekvenci a jak dlouho. Trendem v mamární chirurgii je snížení radikality operačních výkonů za účelem snížení komplikací léčby při zachování onkologické bezpečnosti. Rozsah výkonů v oblasti axily zůstává otevřeným tématem vyžadujícím upřesnění informací z klinických studií. Stejně tak indikace radioterapie u vybraných stadií choroby včetně hypofrakcionace či zařazení protonové léčby zůstávají do budoucna otevřené.

Literatura u autorů
a na www.onkologiecs.cz

Postavení protonové radioterapie v komplexním diagnosticko léčebném programu karcinomu prsu

Barbora Ondrová, Andrea Pásztorová, Jiří Kubeš

Proton Therapy Center Czech, s. r. o., Praha

Adjuvantní radioterapie je velmi častou součástí léčby non-metastatického nádoru prsu. Přestože je tato léčba velmi účinná, je zatížena nežádoucími účinky, které u části pacientek mohou vést zejména k neakceptovatelnému zvýšení kardiovaskulárního rizika, ale také k rostoucímu riziku rozvoje sekundární malignity. Protonová radioterapie díky svým dozimetrickým výhodám přináší možnost snížení integrální dávky, dávky na rizikové orgány a současně umožňuje zachovat optimální pokrytí cílového objemu. Tato výhoda stoupá s rostoucí komplexností cílového objemu (např. při indikaci k ozáření vnitřních mamárních uzlin) a u mladších pacientek s levostranným karcinomem prsu. Dostupná klinická data prokazují její proveditelnost i absenci neočekávaných nežádoucích účinků. Probíhající klinické studie a sběr dat v rámci follow-up potom nabídnou možnost upřesnění kritérií, na základě kterých by měly být pacientky k protonové radioterapii referovány.

Klíčová slova: protonová radioterapie, karcinom prsu, toxicita radioterapie.

The current position of proton radiotherapy in a comprehensive treatment of breast cancer

Adjuvant irradiation is frequently used for treatment of non-metastatic breast cancer patients. Although photon irradiation improved local control and overall survival, its use could lead to unacceptable increase of cardiovascular toxicity or secondary cancer risk. Proton therapy due to its dosimetric advantages compared to photon radiotherapy decreases the integral dose, dose to organs at risk and at the same time allows optimal coverage of the treatment volume. This advantage is more evident in more complex volumes, like in cases where internal mammary nodes have to be irradiated, and in younger patients with left-sided breast cancer. Available early clinical data confirms that proton irradiation is feasible and not connected with unacceptable or unexpected risk of complications. Ongoing clinical trials and data collection during the follow-up will lead to identification of prognostic factors, which could help in identifying of patients, who will most benefit from proton radiotherapy use.

Key words: proton radiotherapy, breast cancer, radiotherapy toxicity.

Úvod

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem u žen, v roce 2017 byla v České republice tato diagnóza stanovena u 7 877 žen (cca 146 případů/100 000 žen). Přestože počet pacientek s touto diagnózou stoupá, mortalita klesá. Zvyšuje se tak počet pacientek, které jsou úspěšně vyléčeny a které mohou být zatíženy pozdními následky protinádorové léčby. Přestože moderní techniky fotonové radioterapie

v posledních dekádách prodělaly významný technologický vývoj a pro mnoho pacientek představují optimální léčebný postup, zůstává stále nezanedbatelná skupina žen, pro které je i nejpokročilejší fotonová radioterapie postupem rizikovým a kde může protonová radioterapie nabídnout šetrnější alternativu.

V počátcích zavádění protonové radioterapie (PT) se vzhledem k omezenému počtu i kapacitě jednotlivých center pozornost sou-

středila na nádorová onemocnění, u kterých nebyla radikální fotonová radioterapie vůbec možná – např. tumory báze lební, paraspinální sarkomy, dětské malignity a další spíše vzácná onemocnění. Jak dostupnost PT stoupá, indikace se rozšiřují i na situace, kdy není PT přínosná ve smyslu kontroly onemocnění, ale kdy „pouze“ redukuje toxicitu, a to i u poměrně častých nádorů. Do této skupiny můžeme zařadit i pacientky s karcinomem prsu.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Barbora Ondrová, barbora.ondrova@ptc.cz

Proton Therapy Center Czech, s. r. o., Budínova 2437/1a, 180 00 Praha 8

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(4): 157–161

Článek přijat redakcí: 23. 4. 2020

Článek přijat k publikaci: 5. 6. 2020

Radioterapie může být u karcinomu prsu indikována se záměrem kurativním (radikálním) – příkladem může být např. inflamatorní karcinom prsu, v indikaci paliativní (léčba metastatického onemocnění), nebo nejčastěji v indikaci adjuvantní, tzn. v kombinaci s chirurgickým výkonem, zde se uplatňuje právě protonová radioterapie.

Adjuvantní radioterapie je až na výjimky indikována u všech žen po parciálním chirurgickém výkonu. V případě negativních lymfatických uzlin pouze na oblast prsu, v případě postižení axilárních nebo dalších spádových uzlin je pak ozařovací pole adekvátně rozšířeno. Pokud pacientka absolvuje radikální výkon, není ozaření nutné vždy, pouze v případě pokročilejšího onemocnění a/nebo postižení lymfatických uzlin. Ještě komplikovanější je situace po předchozí neoadjuvantní systémové léčbě. Podrobnější popis přesahuje možnosti tohoto sdělení, existuje mnoho hraničních situací, kdy se jednotlivá mezinárodní doporučení (např. NCCN vs. ESMO guidelines) zcela neshodují. Optimální postup pro danou pacientku je proto nutné stanovit vždy cestou multidisciplinárního týmu.

Protonová versus fotonová radioterapie

Zdrojem fotonového záření užívaného v léčbě karcinomu prsu je nejčastěji lineární urychlovač, přístroj pro tomoterapii, případně vzácně CyberKnife. Fotonové záření předává energii v tkáni s maximem blízko povrchu (nikoliv přímo na něm, což je nazýváno tzv. built-up efekt) a s rostoucí hloubkou tkáně dávka klesá. Fotony nemají konečný dolet, tedy prochází celým tělem pacienta a z pohledu cílového objemu mají tzv. výstupní dávku. Protony jsou urychlovány v cyklotronech nebo synchrotronech. Proti fotonovému záření mají vyšší biologickou účinnost, proto se dávka přepočítává tzv. konverzním faktorem (aktuálně je konsensuálně stanoven na 1,1 pro všechny klinické situace). Protony mají ale konečný dolet, hloubka jejich dosahu je určena vstupní energií. Pro oblast maximální depozice energie na konci jejich doletu je používán výraz Braggův peak. Chybí u nich tzv. výstupní dávka, což je základním fyzikálním rozdílem, který je následně využíván v klinické praxi.

Základní odlišností protonového svazku od fotonového záření je jeho způsob depozice dávky ve tkáních. Maximum energie je předáno v oblasti

Braggova peaku. Před touto oblastí je předáváno relativně málo energie (přibližně 30 % pro monoenergetický svazek), za touto oblastí není absorbována již žádná dávka záření. Tato fyzikální vlastnost protonů vede k redukci dávek i při použití starší modality, pasivního rozptylu (široce rozptýlený svazek je stíněn a zároveň modulován tak, aby ozářil celý ozařovaný objem). Skenování tužkovým svazkem (PBS) používá tenký svazek protonů ($\sigma = 3-8$ mm) a dávku dodává ve formě tzv. „spotů“ (neboli jednotlivých různě vážených „bodů“ dodaných tužkovým svazkem). Spoty se vzájemně překrývají, po jednotlivých vrstvách vykresluje cílovou oblast a to vede k vytvoření požadované dávkové distribuce v celém objemu.

PBS přináší oproti starším protonovým technikám jako je DS (dvojitý rozptyl – „double scattering“) a US (uniformní skenování – „uniform scanning“) nesporné dozimetrické výhody v podobě možnosti skutečné 3D optimalizace. Tato technika tzv. IMPT (protonové radioterapie s modulovanou intenzitou) představuje protonový ekvivalent fotonové IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou). IMPT umožňuje kromě laterálního profilu tvarovat homogenitu pole i ve směru svazku. Jedná se o techniku 3D optimalizace dávkové distribuce. IMPT navíc dovoluje plynulé napojování několika polí a to bez vzniku „cold a hot spotů“. Nevýhodou PBS je možný vznik tzv. „interplay“ efektů, které vznikají důsledkem periodického pohybu cílového objemu a interferencí pohybu skenovaného svazku během ozařování. Toto může vést k narušení plánované dávkové distribuce. Strategii vhodnou k potlačení interplay efektu a zároveň k zlepšení reprodukovatelnosti pozice a tvaru cílového objemu, se ukázala metoda ozařování v hlubokém reprodukovatelném nádechu.

Často diskutovanou otázkou je produkce tzv. sekundárních neutronů, a to zejména s ohledem na potenciální zvýšení rizika léčbou indukovaných nádorů. Tyto částice vznikají jak při fotonové, tak při protonové radioterapii, a to jak interakcí fotonů/protonů s materiálem ozařovače, tak v těle pacienta. U fotonové radioterapie vznikají (nezanedbatelné množství) při energiích nad 10 MeV, v případě protonové radioterapie vzhledem k používaným vysokým energiím svazku vždy, přičemž u skenovaného svazku (PBS) je tato produkce vzhledem k minimu materiálu (absence kolimačního systému) významně menší proti starším rozptylovým technikám. Analýza

potenciálního reálného dopadu na pacienty je velmi komplikovaná, nicméně dle aktuálních prací není prokázáno, že by právě sekundární neutronová kontaminace měla být důvodem pro volbu jedné nebo druhé modality radioterapie.

Proč protonová radioterapie u karcinomu prsu?

Cílovým objemem je u karcinomu prsu typicky prs/hrudní stěna s nebo bez ozaření lymfatických oblastí (axila v různém rozsahu, nadklíček, vnitřní mamární uzliny). Rizikovými orgány jsou tedy obvykle jícen, mícha, štítná žláza, plíce, druhostranný prs a zejména srdce a jeho podstruktury (koronární arterie, chlopně).

Radioterapie je rizikovým faktorem pro rozvoj kardiální toxicity. Zvyšuje riziko koronární stenózy, akutního infarktu myokardu, srdečního selhání nebo kardiomyopatie, zvyšuje také riziko chlopenní stenózy nebo perikardiálního výpotku. Pro soubor kardiálních obtíží objevujících se po ozaření v oblasti hrudníku je v literatuře užíván pojem „onemocnění srdce indukované zářením“ (anglicky radiation-induced heart disease, RIHD). Jde o syndrom zahrnující kardiomyopatii, perikarditis, postižení koronárních arterií, chlopenního aparátu a převodního systému srdečního. Nejedná se o jev specifický pro karcinom prsu, ale vyskytuje se u všech pacientů ozařovaných v oblasti hrudníku. Protože jde o jev objevující se se značnou latencí, je v dostupné literatuře poměrně široký rozptyl uváděné incidence, u karcinomu prsu 0,5–37 % (1).

Incidence ischemické choroby srdeční roste s rostoucí dávkou na srdce, sledovaným parametrem ve studiích bývá typicky střední dávka na srdce jako celek (mean heart dose). Darby a kol. ve své práci prokázali 7,4% zvýšení rizika na každý Gray střední dávky na srdce (2). Obdobně Jacobse a kol. popsali lineárně se zvyšující riziko infarktu myokardu o 6,4% na každý Gray střední dávky na srdce, přičemž nebyla pozorována žádná prahová dávka, tzn. riziko roste již od velmi malých dávek (3). V této studii byl střední věk patientek v době diagnózy 50 let, jednalo se tedy o relativně mladé pacientky. Přidané riziko bylo identické, ať byly pacientky jinak bez rizikových faktorů kardiovaskulární morbidit, nebo s nimi. Pacientky již vstupně zatíženy riziky, jako např. podání antracyklinů nebo trastuzumabu, hypertoničky, pacientky s vyšším BMI a dalšími obecnými riziky, byly tedy skupinou více ohroženou.

Přestože kardiální toxicita radioterapie je v centru pozornosti, nejedná se pouze o ni. Zejména u mladších pacientek s dobrou prognózou s odstupem od ukončení léčby významně stoupá riziko sekundární malignity. U pacientek s karcinomem prsu se jedná zejména o riziko druhostranného karcinomu prsu, nádoru jícnu a nemalobuněčného plicního karcinomu. Relativní riziko pro rozvoj plicního karcinomu je 1,66, pro nádor jícnu 2,17, pokud jsou srovnávány pacientky s nádorem prsu, které podstoupily nebo nepodstoupily radioterapii, tato rizika rostou významně 15 a více let po ukončení radioterapie (4). Riziko rozvoje druhostranného tumoru prsu je u žen mladších 40 let v době léčby 2,5x větší než u žen, které radioterapii nepodstoupily. Toto zvýšení bylo pozorováno u pacientek, u kterých dávka na kvadrant prsu, ve kterém sekundární tumor vznikl, převýšila 1,1 Gy, tedy dávku relativně velmi malou (5). Moderní techniky fotonové radioterapie jsou vysoce konformní, co se týče pokrytí cílového objemu nebo redukce dávky na definované kritické orgány, je toho však dosaženo mnohdy za cenu zvýšení objemu tkání ozářených dávkami nízkými a středními. Roste tak integrální dávka a s ní riziko sekundárních tumorů. Srovnáme-li například fotonovou techniku VMAT (volumetrické radioterapie s modulovanou intenzitou) s protonovými technikami (ať již starší rozptylové metody, ale i novější techniku skenování tužkovým svazkem), pak je riziko sekundárního tumoru plic i druhostranného karcinomu prsu signifikantně nižší ($p < 0,001$) (6).

Výhoda protonové radioterapie roste s rostoucí „komplikovaností“ nebo komplexitou cílového objemu, jak prokázali Ares a kol. (7) Zatímco při ozáření prsu bez lymfatické oblasti bylo při ozáření 3D konformní radioterapií, IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou) i IMPT (protonová radioterapie s modulovanou intenzitou) možné splnit požadavky na šetření kritických orgánů (OAR) bez kompromisů při pokrytí cílového objemu, při požadavku na ozáření prsu a regionálních lymfatických uzlin již nebylo možné 3D konformní radioterapii požadované limity na OAR dodržet. IMPT snížila proti IMRT dávku na 5 % objemu levé plíce více než 2,5x, objem srdce ozářený 22,5 Gy byl pak více než 20x menší. Obdobné výsledky publikovali MacDonald a kolegové, kdy V20 (objem ipsilaterální plíce ozářený dávkou 20 Gy) v případě ozařování vnitřních mamárních uzlin fotony byl 30 %, zatímco u protonové ra-

dioterapie 15 %, střední dávka na srdce u fotonů 4–10 Gy, u protonů < 1 Gy (8).

Že může být pokrytí cílového objemu fotonovou radioterapií, pokud je nutné ozáření vnitřních mamárních uzlin, obtížné, publikovali již v roce 2012 Fontanilla a kolegové z MD Anderson. (9) Analyzovali retrospektivně u reálné klinicky užitých plánů pokrytí hrudní stěny, jednotlivých úrovní axily (I, II, III), nadklíčku a vnitřních mamárních uzlin, konturovaných dle RTOG doporučení. Požadovanou dávkou bylo pokryto např. u hrudní stěny 74 % objemu, u vnitřních mamárních uzlin 80 % objemu, naproti tomu pokrytí axilárních a nadklíčkových lymfatických uzlin bylo velmi dobré. Přes tyto kompromisy byl objem srdce ozářený více než 10 Gy u levostranných tumorů prsu 11 %, u pravostranných tumorů 6 %. V20 ipsilaterální plíce (objem plic ozářený 20 Gy) byl 28 % u levostranných karcinomů, 34 % u pravostranných karcinomů, což představuje poměrně významnou radiační zátěž. Nutnost výše uvedených kompromisů odpadá při použití protonové radioterapie.

Klinická data

Užití protonové radioterapie u karcinomu prsu lze zjednodušeně rozdělit do dvou základních skupin. První skupina je akceleroaná parciální radioterapie (APBI), používaná zejména v zahraničí pro pacientky s časným karcinomem prsu, druhá skupina zahrnuje ozáření velkoobjemové, tzn. prsu/hrudní stěny s nebo bez ozáření lymfatických uzlin.

Akceleroaná parciální radioterapie

APBI protonovou radioterapií se v České republice neprovádí. I v zahraničí je vedena diskuse, zda existuje při malém ozářeném objemu při srovnání s moderními fotonovými technikami klinický benefit, přestože jsou publikovány práce popisující vynikající lokální kontrolu i kosmetický efekt. Prospektivní klinická studie fáze II pod záštitou PTCOG (kooperativní skupina pro částečnou radioterapii) PCG BRE007–12 předepisující dávku 40 Gy/10 frakcích probíhá v několika centrech ve Spojených státech amerických. Výsledky zatím nejsou k dispozici (10).

Ozáření prsu/hrudní stěny s nebo bez ozáření lymfatických oblastí

Tato indikace je v publikovaných pracích zastoupena častěji. Důvody jsou uvedeny v odstavcích výše – s rostoucí komplexitou cílového

objemu roste potenciální klinický benefit protonové radioterapie, zejména jde o situace, kdy je nezbytné ozáření vnitřních mamárních uzlin.

Nejsou k dispozici výsledky žádné randomizované klinické studie srovnávající protonovou vs. fotonovou radioterapii. Publikované práce (pocházející obvykle z jedné instituce) se zaměřují na akutní toxicitu a časné výsledky, což je vzhledem ke krátké době sledování očekávatelné. Potvrzují však proveditelnost a přijatelnou toxicitu protonové radioterapie.

Metaanalýzu publikovaných studií shrnuli ve své práci z roku 2018 Kammerer a kolegové (11). Zahrnuli celkem 13 studií hodnotících jak ozáření starší technologií rozptylovou, tak technikou tužkového skenování. Ve srovnání s fotonovými technikami (včetně pokročilých, jako IMRT nebo tomoterapie) bylo dosaženo lepšího pokrytí cílového objemu, ale zejména snížení střední dávky na srdce – 1 Gy u protonové radioterapie vs. 3 Gy u 3D konformní RT resp. 6 Gy u IMRT.

Práce zahrnující největší soubor pacientek – 91 žen – byla publikována v roce 2017 autory Verma a kol. (12) Hodnotili toxicitu u pacientek podstupujících adjuvantní radioterapii zahrnující vnitřní mamární uzliny, medián sledování 15,5 měsíce. Přerušení RT kvůli toxicitě bylo popsáno v 8 % případů, Grade 3 dermatitida se vyskytla u 5 % pacientek. Tato dermatitida však odezněla s mediánem 32 dní po ukončení RT. Vzhledem ke krátké době sledování nejsou data týkající se kardiotoxicity nebo sekundárních malignit.

V současné době probíhají dvě randomizované studie registrované u ClinicalTrials.gov. Studie randomizující pacientky s non-metastatickým karcinomem prsu k protonové nebo fotonové radioterapii je vedena tzv. Radiotherapy Comparative Effectiveness (RadComp) konsorciem (33 center v USA). Primárním endpointem je redukce kardiovaskulárních příhod, sekundárními endpointy pak jsou lokální kontrola, kvalita života a dlouhodobé přežití. Nábor pacientek probíhá, plánováno je zahrnout více než 1 200 pacientek (13). Randomizovaná studie srovnávající dvě frakcionační schémata protonové radioterapie (50 Gy ve 25 frakcích vs. 40 Gy v 15 frakcích) probíhá aktuálně v USA na Mayo Clinic (14). Do studie mohou být zařazeny pacientky s uzlinovým rozsahem onemocnění N0–N3, dále také pacientky s implantáty. Primárním endpointem je četnost komplikací (výskyt toxicity G3 nebo vyšší, případně u pacientek s rekonstrukční

Tab. 1. Dávkové limity na srdce a srdeční struktury dle DEGRO

Struktura	Sledovaný parametr	Doporučený limit
Srdce	Dmean (střední dávka)	< 2,5 Gy
Levá komora	Dmean	< 3,0 Gy
	V5 (objem ozářený 5 Gy)	< 17 %
	V23 (objem ozářený 23 Gy)	< 5 %
Levá hlavní věnčitá tepna (LAD)	Dmean	< 10 Gy
	V30 (objem ozářený 30 Gy)	< 2 %
	V40 (objem ozářený 40 Gy)	< 1 %

operací nutnost chirurgické intervence). Také do této studie nábor probíhá.

Potenciální nevýhody protonové radioterapie

U pohyblivých cílů obecně se vedou diskutovat, zda je možné protonovou radioterapií ozářit tyto cíle dostatečně homogenně a se zachováním dávkové distribuce i při všech možných geometrických a prostorových změnách cílového objemu, vyloučit přitom nežádoucí vliv již zmíněného interplay efektu. Plánování vyžaduje v těchto situacích pečlivé hodnocení robustnosti daného plánu vůči vlivu pohybů, jde však o komplikaci v této indikaci řešitelnou.

Základními pohyby při radioterapii karcinomu prsu jsou pohyby v souvislosti s dýcháním. V zásadě jsou možná dvě řešení – řízené dýchání (nádech), případně 4D CT s konturací tzv. ITV (cílového objemu stanoveného na základě pohybů). V PTC preferujeme první možnost a využíváme ozáření v hlubokém nádechu (DIBH – Deep Inspiration Breath Hold), tedy se pacientka nadechuje do rozmezí předem individuálně určeného, v tomto nádechu je také provedeno plánovací CT. Samotná radioterapie pak probíhá tzv. gatovaným ozářením (ozáření se spustí po dosažení předepsané dechové hladiny a automaticky vypne při jejím opuštění). Tento způsob je pacientkami velmi dobře tolerovaný a vyžaduje jen krátký nácvik. Pokud se (vzácně) stane, že pacientka není schopna řízeného nádechu, nahrazujeme ho již zmíněným 4D CT. Jak prokázali Patel a kol., pro protonovou radioterapii (a to pro starší rozptylovou techniku, ale i pro tužkové skenování) nepřináší užití metod řízeného nádechu přínos proti ozáření ve volném dýchání, obě metody jsou z hlediska pokrytí cílového objemu i šetření kritických orgánů (srdce, plíce) srovnatelné (15).

Výhodou proti jiným pohyblivým orgánům je fakt, že tvar a velikost prsu/hrudní stěny se v průběhu ozáření obvykle nemění. U ně-

kterých pacientek se ale může stát, že dojde vlivem edému ke změně objemu prsu nebo měkkých tkání hrudní stěny, případně se změni tvar např. progresí velikosti pooperačního seromu. V takových případech je nutné analyzovat dopad změny na dávkovou distribuci a v případě neakceptovatelné změny provést tzv. replanning (změnu ozářovacího plánu). K detekci těchto změn provádíme v PTC kontrolní CT zobrazení, obvykle v týdenním intervalu.

Akutní kožní reakce vyššího grade (vlhká deskvamace, ulcer) je poměrně často reportovaným parametrem v protonových studiích. Incidence G3 a vyšší kožní toxicity se pohybuje od 0 % až k 43 % v práci autorů z protonového centra v Jacksonville, Florida, USA (16). Vzhledem k absenci build-up efektu (přítomnému u fotonové radioterapie brzdným zářením) je nutné v procesu plánování zahrnout i kůži do souboru kritických orgánů, na které je plán optimalizován. Autoři Liang a kol. (16) analyzovali dozimetrické parametry ozáření kůže (definované jako strukturu sahající 5 mm pod povrch prsu) a riziko výskytu akutní dermatitidy G3. Statisticky signifikantní byla dávka na 10 cm³ kůže (53,1 Gy vs. 52,2 Gy, $p = 0,03$), dále objem kůže ozářený dávkou 52,5 Gy (20,7 cm³ vs. 5,2 cm³, $p = 0,03$), riziko také významně stoupl, pokud byla pacientka kuřačka ($p = 0,02$). Je nutné říci, že tato práce hodnotila výsledky dosažené starší rozptylovou technikou, kde je obtížnější optimalizovat dávku na kůži ve srovnání s technikou tužkového skenování. Užití techniky IMPT naproti tomu dovo-luje snížení dávky na kůži ve srovnání s IMRT, jak ukázali ve své publikaci Tommasino a kol. (17), a to bez zvýšení rizika zátěže dalších orgánů.

Dostupnost protonové radioterapie může být nemedicínskou limitací a potenciální nevýhodou. Počet center se celosvětově zvyšuje, roste také skupina center, která pacientky s tumorem prsu ozářují. Do této skupiny se řadí i PTC, dostupnost pro pacientky v České republice tedy není zásadní překážkou pro užití v této indikaci.

Výběr pacientek vhodných k protonové radioterapii

Přestože dozimetrická výhoda na jakékoliv úrovni je typická pro téměř všechny srovnávací plány protonové vs. fotonové radioterapie, ne každá pacientka má ze snížení dávky klinický benefit, zejména ve snížení rizika kardiovaskulární morbidit.

Recentně shrnula doporučení k stanovení tzv. constraints (dávkových limitů) pro srdce a jeho podstruktury německá skupina DEGRO (Deutsche Gesellschaft Für Radioonkologie) (tabulka 1) (18).

Autoři však připomínají, že pokud je nutné dělat kompromisy mezi pokrytím cílového objemu a zatížením srdce, je na rozhodnutí ošetřujícího lékaře, aby zvážil rizika případné recidivy vs. toxicity léčby. Jako jedna z možností řešení této situace se nabízí odeslání pacientky k protonové radioterapii.

Velmi propracovaný systém indikace a referování k protonové radioterapii je zaveden v Nizozemsku. Pro nádory prsu není založen pouze na parametrech konkrétního plánu, ale pro každou pacientku je stanoveno individuálně tzv. absolutní zvýšení rizika (absolute excess risk). Základní kardiovaskulární riziko (bez radioterapie) je určeno na základě národní statistiky, která bere v úvahu věk, pohlaví a přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů. Riziko plynoucí z ozáření je modelováno na základě práce Darbyho a kol. (2), kdy za každý Gray střední dávky na srdce roste riziko o 7,4 %. Limit je pak stanoven odečtením individuálního rizika z radioterapie od základního kardiovaskulárního rizika. Pokud je 2 % a vyšší, je vypracován srovnávací protonový plán. Pacientka je odeslána k protonovému ozáření, pokud je rozdíl rizika mezi protonovým a fotonovým plánem 2 % a vyšší. Typickou pacientkou, pro kterou je tímto způsobem indikace stanovena, je mladší pacientka s levostranným karcinomem prsu, zvláště pak pokud je indikováno ozáření vnitřních mamárních uzlin, případně pak také pacientka s nepříznivým tvarem hrudníku, jako např. u pectus excavatum (19).

V České republice stejně jako v jiných zemích takového podrobného doporučení neexistuje. Vychází se z individuálního posouzení ideálně multidisciplinárním týmem, na základě kterého je pak pacientka odeslána ke zvážení protonové radioterapie. Ačkoliv roste riziko vyšší dávky na srdce s rostoucím ozářeným objemem, je zde

velká individuální variabilita. Záleží na mnoha faktorech, kromě již zmíněného tvaru hrudníku je to např. blízkost srdce k hrudní stěně. Vhodnou pacientkou je pak jednoznačně žena, u které je při plánování fotonové radioterapie zjištěna vyšší dávka na srdce a jeho struktury (např. dle limitů DEGRO) a zároveň má life expectancy delší než 15–20 let a/nebo má preexistující srdeční onemocnění a/nebo absolvovala kardiotoxickou sytémovou terapii (antracykliny, trastuzumab) (20). Dalším faktorem mluvícím ve prospěch

protonové radioterapie je bilaterální postižení vyžadující oboustranné ozáření, stav po předchozí radioterapii v oblasti hrudníku nebo zjištěný genetický syndrom predisponující pacientku buď k vyššímu riziku sekundárního tumoru nebo zvýšené toxicitě (např. BRCA1 mutace).

Úhrada protonové radioterapie v České republice je vázána na doporučení komplexního onkologického centra a schvalována revizním lékařem zdravotní pojišťovny. Při splnění legislativních požadavků je tak léčba dostupná a hrazená.

Závěr

Protonová radioterapie může být optimální léčebnou modalitou pro nezanedbatelnou skupinu pacientek s karcinomem prsu. Ačkoliv nejsou stanovena a konsensuálně přijímána jednoznačná kritéria pro jejich výběr, měla by být indikace diskutována u každé pacientky s levostranným karcinomem prsu vyžadujícím radioterapii, přičemž lze očekávat další zpřesnění s přicházejícími výsledky probíhajících klinických studií.

LITERATURA

1. Wang H, Wei J, Zheng Q, et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci* 2019; 15(10): 2128–2138. doi:10.7150/ijbs.35460.
2. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368(11): 987–998. doi:10.1056/NEJMoa1209825.
3. Jacobse JN, Duane FK, Boekel NB, et al. Radiation Dose-Response for Risk of Myocardial Infarction in Breast Cancer Survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019; 103(3): 595–604. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.10.025.
4. Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. *Radiother Oncol*. 2015; 114(1): 56–65. doi:10.1016/j.radonc.2014.10.004.
5. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, et al. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72(4): 1021–1030. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.02.040.
6. Hernandez M, Zhang R, Sanders M, Newhauser W. A treatment planning comparison of volumetric modulated arc therapy and proton therapy for a sample of breast cancer patients treated with post-mastectomy radiotherapy. *J Proton Ther*. 2015; 1(1): 119. doi:10.14319/jpt.11.9.
7. Ares C, Khan S, Macartain AM, et al. Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76(3): 685–697. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.062.
8. MacDonald SM, Patel SA, Hickey S, et al. Proton therapy for breast cancer after mastectomy: early outcomes of a prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 86(3): 484–490. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.01.038.
9. Fontanilla HP, Woodward WA, Lindberg ME, et al. Current clinical coverage of Radiation Therapy Oncology Group-defined target volumes for postmastectomy radiation therapy. *Pract Radiat Oncol*. 2012; 2(3): 201–209. doi:10.1016/j.ppro.2011.10.001.
10. ClinicalTrials.gov [online] [cit. 10.4.2020]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01766297>.
11. Kammerer E, Guevelou JL, Chaikh A, et al. Proton therapy for locally advanced breast cancer: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2018; 63: 19–27. doi:10.1016/j.ctrv.2017.11.006.
12. Verma V, Iftekaruddin Z, Badar N, et al. Proton beam radiotherapy as part of comprehensive regional nodal irradiation for locally advanced breast cancer. *Radiother Oncol*. 2017; 123(2): 294–298. doi:10.1016/j.radonc.2017.04.007.
13. Bekelman JE, Lu H, Pugh S, et al. Pragmatic randomised clinical trial of proton versus photon therapy for patients with non-metastatic breast cancer: the Radiotherapy Comparative Effectiveness (RadComp) Consortium trial protocol. *BMJ Open*. 2019; 9(10): e025556. Published 2019 Oct 15. doi:10.1136/bmjopen-2018-025556.
14. ClinicalTrials.gov [online] [cit. 10.4.2020]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02783690>.
15. Patel SA, Lu HM, Nyamwanda JA, et al. Postmastectomy radiation therapy technique and cardiopulmonary sparing: A dosimetric comparative analysis between photons and protons with free breathing versus deep inspiration breath hold. *Pract Radiat Oncol*. 2017; 7(6): e377–e384. doi:10.1016/j.ppro.2017.06.006.
16. Liang X, Bradley JA, Zheng D, et al. Prognostic factors of radiation dermatitis following passive-scattering proton therapy for breast cancer. *Radiat Oncol*. 2018; 13(1): 72. Published 2018 Apr 19. doi:10.1186/s13014-018-1004-3.
17. Tommasino F, Durante M, D'Avino V, et al. Model-based approach for quantitative estimates of skin, heart, and lung toxicity risk for left-side photon and proton irradiation after breast-conserving surgery. *Acta Oncol*. 2017; 56(5): 730–736. doi:10.1080/0284186X.2017.1299218.
18. Piroth MD, Baumann R, Budach W, et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy: Current findings, assessment, and prevention. *Kardiale Toxizität durch Strahlentherapie bei Brustkrebs: Aktuelle Ergebnisse, Bewertung und Prävention. Strahlenther Onkol*. 2019; 195(1): 1–12. doi:10.1007/s00066-018-1378-z.
19. Maduro JH. Future options: the potential role of proton irradiation. *Breast*. 2019; 48(Suppl 1): S76–S80. doi:10.1016/S0960-9776(19)31129-4.
20. Hug EB. Proton Therapy for Primary Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2018; 13(3): 168–172. doi:10.1159/000489893.

Karcinom prsu u mužů – porovnání literárních údajů s vlastním materiálem a údaji NOR

Jitka Abrahámová¹, Denisa Malúšková², Jan Mužík²

¹Proton Therapy Center Czech, s. r. o., Praha; Komplexní onkologické centrum – Nemocnice Na Bulovce, Praha; Všeobecná fakultní nemocnice, Praha; Thomayerova nemocnice, Praha

²Ústav zdravotních informací a statistiky, Praha

Autoři podávají přehled literatury, týkající se epidemiologických i diagnosticko-terapeutických údajů o karcinomu prsu u mužů. Uvedená data porovnávají s údaji získanými z Národního onkologického registru. Konstatují, že většina dat z ČR je v souladu s daty literárními. Nemocní jsou diagnostikováni relativně pozdě a jejich primární nádor je často bagatelizován. Navrhují soustředění nemocných, trpících tímto málo frekventním nádorem, na onkologická pracoviště schopná týmové práce, vybavená personálně a vládnoucí adekvátním diagnosticko-léčebným zázemím.

Klíčová slova: karcinom prsu u mužů (MBC), biologické prediktory, genetické vyšetření, věkové rozložení, staging.

Male Breast Carcinoma – comparison of literary data with our own material and with data obtained from National oncological registry

Authors give revue of literature concerning epidemiologic, diagnostic and therapetic data of male breast cancer. These data are compared with those obtained from National oncological registry and with own material. Patients are diagnosed relatively late and their primary tumour is bagatelized very often. Authors proposed to concentrate patients with this unfrequent disease on top oncological amenities which are capable to arrange multidisciplinary care.

Key words: male breast cancer (MBC), biological predictors, genetical examination, age-group evidence, staging.

Úvod

Karcinom prsu je onemocnění, které si každoročně vyžádá početné oběti na celém světě. V r. 2008 byla tato choroba zodpovědná za 14 % úmrtí způsobených zhoubným nádorem (1).

Karcinom prsu u mužů (MBC – male breast carcinoma) je velmi neobvyklá diagnóza, ale je pozorován trend zvyšující se incidence (2, 3). Četnost MBC je v posledních dvou dekádách podstatně vyšší než v letech sedmdesátých až devadesátých minulého století. MBC tvoří méně než 1 % všech malignit u mužů a méně než 1 % všech karcinomů prsu (BC – breast carcinoma). Incidence MBC se uvádí nyní ve výši 1,1–1,3 případu na 100 000 mužů (1–5).

Zatímco incidence MBC v Severní Americe a západní Evropě zůstává relativně nízká, v subsaharské Africe činí až 15 % (6). Na rozdíl od žen je tedy MBC v černošské populaci častější než u bělochů, a to 1,8 na 100 000 mužů versus 1,1 na 100 000 mužů. Prevalence MBC se zvyšuje s věkem a medián věku v době diagnózy MBC je 67 let, u žen 61 let, tedy u mužů takřka o dekádu později (2, 3, 5).

Rozsáhlá mezinárodní populační studie (4) zahrnuje 6 populačních registrů z Dánka, Finska, Ženevského kantonu, Norska, Švédska a Singapur. Do studie byli zařazeni pacienti s karcinomem prsu diagnostikovaným v letech 1970–2007, a to 459 846 nemocných s FBC (female breast carcinoma – karcinom prsu u žen)

a 2 665 s MBC. Autoři zjistili, v souladu s daty uvedenými výše, že MBC vzniká v pozdějším věku (medián 69,6 roku) oproti FBC (medián věku 61,7 roku). Metastatické onemocnění bylo přítomno u 11 % mužů a 6 % žen, muži podstoupili méně často chirurgický výkon či radioterapii. V chemické a hormonální léčbě rozdíl nebyl. Výsledky byly shodné ve všech regionech.

Mnoho případů MBC má špatnou prognózu, neboť jsou většinou, i přes dostupnost palpce a aspekce, diagnostikovány v pozdním stadiu (5). Přesto, že MBC má s karcinomem prsu u žen mnoho podobností, je zde řada odlišností (jak již bylo řečeno), a to v incidenci, věkové distribuci, v prognóze i v přežití.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., jitka.abrahamova@email.cz
Proton Therapy Center Czech, s. r. o., Budínova 2 437/1a, 180 00 Praha 8

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(4): 162–169

Článek přijat redakcí: 23. 4. 2020

Článek přijat k publikaci: 17. 5. 2020

Tab. 1. Rizikové faktory

Věk	↑
Rasa	u černé mužské populace častější (1,8/100 000 mužů) než u bílé populace (1,1/100 000 mužů)
Obezita	
Cirhóza	
Testikulární abnormality	(kryptorchismus, orchiektomie, parotická orchitis, Tu)
Ca prostaty	
Zevní radiace	(ozáření u Hodgkin Tu)

Rizikové faktory

Za rizikové faktory vzniku MBC se považuje věk, rasa, obezita, cirhóza jaterní, testikulární abnormality včetně nádoru, karcinom prostaty, zevní radiace (tabulka 1). Předpokládá se, že až 10 % případů je geneticky podmíněno (tabulka 2). Je známá souvislost s genem BRCA1/2, dále souvislost s různými geneticky podmíněnými syndromy (tabulka 2). Z dalších rizikových faktorů jsou uváděny hormonální faktory endogenní (zvýšené hodnoty estradiolu) i exogenní. Jako rizikový faktor je někdy uváděna gynekomastie, ale tento faktor je méně přesvědčivý (5, 6).

Z genetických faktorů má největší význam mutace genu BRCA1 a frekventnější BRCA2. Tyto odchylky jsou asociované s vyšším rizikem MBC. Silvestri V. a spolupracovníci (7) podrobili podrobné analýze 419 mužů s MBC s pozitivitou BRCA1/2 a tuto skupinu srovnali s daty 9675 žen s FBC s BRCA1/2 expresí. Muži s BRCA2 expresí oproti ženám s BRCA2 pozitivitou měli v signifikantně vyšším procentu pokročilejší stadium onemocnění v době diagnózy. Jejich tumor měl vyšší grade a měli ve vyšším procentu pozitivitu ER (estrogenových receptorů) i PR (progesteronových receptorů). K podobným výsledkům autoři došli při srovnání populace mužů a žen s BC – nositelů genu BRCA1. Rozdíly zde však nebyly ve stupni diferenciacie tumoru. Nosičství BRCA2 u mužů ve srovnání se ženami znamená vyšší biologickou agresivitu. Asi u 15–20 % mužů s diagnózou MBC se vyskytuje v rodině FBC nebo karcinom ovarií. Nejvíce zodpovědnosti za riziko MBC se přičítá mutaci v genech BRCA2. Příčinou mohou být mutace v genu BRCA1 či v dalších genech: CHEK2, PTEN, P53. U nosičů mutace BRCA2 genu se popisuje celoživotní riziko vzniku MBC ve výši 5–10 % oproti 0,1 % v běžné mužské populaci. Celoživotní riziko MBC u nosičů mutace genu BRCA1 se pohybuje v rozmezí 1–5 %.

Tab. 2. Další predisponující či rizikové faktory

Rizikový faktor	
BRCA2	cca 20 % mužů celoživotní riziko 5–10 % (0,1 % norm. populace)
BRCA1	celoživotní riziko 1–5 %
Klinefelterův syndrom	hereditární choroba, 47 XXY karyotyp
Mutace genu pro androgenní receptor	
CYP 17	cytochrom P450c 17 ^h hraje roli v biosyntéze estrogenů a androgenů
PTEN gen	Cowdenův syndrom
CHEK 2	Li Fraumeni syndrom
HNPCC	Lynch syndrom

Ženy nosičky genu BRCA1/2 mají vyšší riziko vzniku karcinomu prsu a karcinomu ovarií, v menší míře i jiných solidních nádorů, např. karcinomu pankreatu či maligního melanomu. V rodinách žen nosiček genu BRCA1/2 mají být testováni i muži, neboť, jak zmíněno výše, tito mají vyšší riziko vzniku karcinomu prsu, vyšší riziko karcinomu prostaty a dále podobně jako u žen, riziko karcinomu pankreatu a melanomu. Screening karcinomu pankreatu u obou pohlaví je vhodné zvážit u nosičů BRCA1/2, kteří mají v rodině dva příbuzné s karcinomem pankreatu, nebo jednoho prvostupňového příbuzného s touto chorobou.

Muži s diagnostikovaným karcinomem prsu mají být testováni na BRCA1/2 vždy, jak vyplývá z ESMO guidelines (8), a v případě positivity se mají podrobit screeningu karcinomu prostaty od 40 let. Screening maligního melanomu se doporučuje zvážit individuálně, podle výskytu v rodině (tabulka 3). Navíc u nosiček zárodečné mutace BRCA1/2 s pokročilým onemocněním a HER2 negativitou se nyní doporučuje cílená léčba olaparibem. Analogie u karcinomu prsu u mužů těchto parametrů je nasnadě. Z možnosti cílené léčby u mutací BRCA1/2 vyplývá důležitost genetického testování.

Prezentace MBC, jeho morfologie a biomarkery

Většina nemocných se prezentuje s neobestivou, tuhou subareolární rezistencí. Hmatný tumor je obvykle větší než 2 cm v průměru a je často fixovaný ke kůži či spodině.

Je třeba si uvědomit, že mužská mléčná žláza zůstává po pubertě rudimentální, na rozdíl od žlázy ženské, takže diagnostika odchylek je obtížnější.

Histologicky se nejčastěji diagnostikuje ductální karcinom, lobulární karcinom je méně častý (9, 10). V literatuře jsou popsány další vzácnější histologické typy, jako sekreční karcinom (11), který je častější u mladých mužů, dále pleomorfní lobulární karcinom (12, 13, 14), invazivní mikro-

Tab. 3. Doporučení pro muže, nositele BRCA 1/2

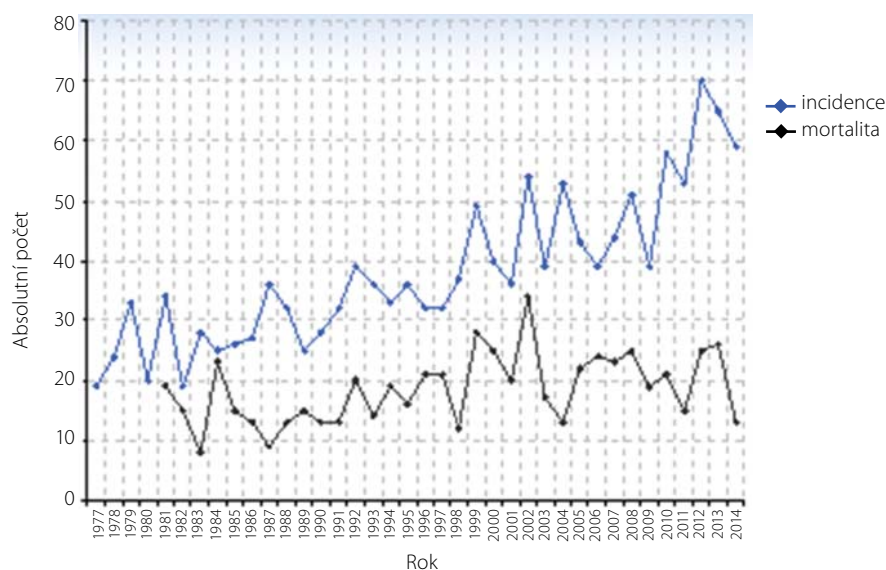
■ Samovyšetřování prsou 1x měsíčně od 35 let
■ Klinické vyšetření prsou 1x za rok od 35 let (příp. USG či Mg prsou)
■ Skrínink karcinomu prostaty od 40 let
■ Další preventivní sledování individuálně podle rizika dané rodiny

papilární karcinom (15), lobulární karcinom in situ (16). Popsán byl i výskyt Pagetova karcinomu (17).

Randomizované kontrolované studie v oblasti MBC prakticky neexistují vzhledem k malému počtu ročně diagnostikovaných případů. Veškeré poznatky, včetně léčby platné u BC žen, jsou extrapolovány na MBC a má se za to, že MBC je ve svém chování podobný BC postmenopauzálních žen (18, 19). Stav axilárních uzlin je u BC žen klíčový, neboť signifikantně koreluje s celkovým přežitím a je důležitým faktorem v léčebném rozhodovacím procesu. Jako důležité prediktory u BC žen se uznávají velikost tumoru (T1–T4), stav axilárních uzlin, stav HR (hormonálních receptorů), přítomnost HER2, stupeň agresivity – grade, Ki67, přítomnost lymfaskulární invaze. Práce, které srovnávaly populaci žen s BC a populaci s MBC, chtěly zjistit, na kolik se liší tyto dvě populace v četnosti pozitivních axilárních uzlin a v dalších prediktivních faktorech (18). V řadě prací bylo referováno o vyšším procentu výskytu tumoru velikosti T4 u MBC.

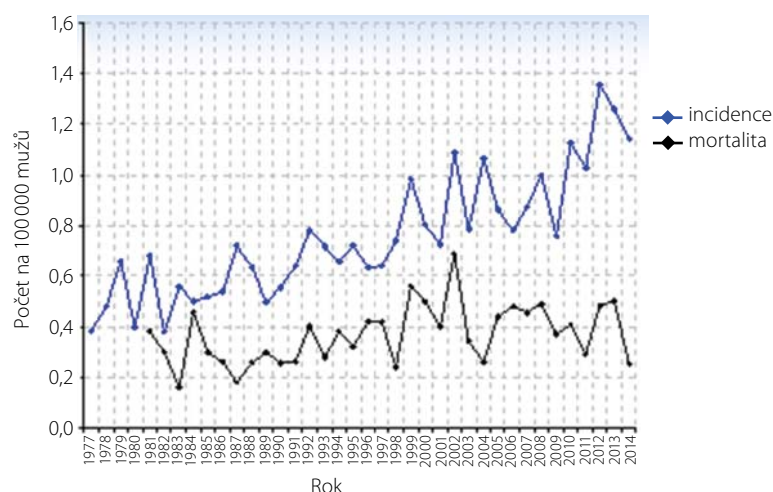
V posledních letech se uskutečnila u BC žen řada molekulárních studií, které přispěly k lepšímu pochopení nádorové kancerogeneze. Na poli karcinomu prsu přispěly již první studie (5, 6) k hlubšímu vhledu do biologie této choroby. Tyto studie navrhly novou klasifikaci BC založenou na expresi DNA mikroeréji (microarrays). Nyní existuje několik modelů genové exprese použitelných k popisu BC. Některé z nich již byly validovány, vyzkoušeny v klinických studiích a použity v klinické praxi. Příkladem může být u nás používaný Oncotype DX (Genomic Health, USA). Většina z technik microarrays není dostupná pro rutinní praxi ze dvou důvodů, a to předně

Graf 1. Vývoj incidence a mortality zhoubného novotvaru prsu (C50) u mužů – hrubá incidence



Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

Graf 2. Vývoj incidence a mortality zhoubného novotvaru prsu (C50) u mužů – hrubá incidence



Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

pro jejich vysokou finanční náročnost a dále pro nemožnost použití parafinových bločků. Většina vyžaduje čerstvý materiál. Definice molekulárních subtypů s použitím různých biomarkerů je stále předmětem diskuzí a změn probíhajících pod vlivem nových a nových poznatků čerpaných z četných nových studií.

Nicméně na 12. St. Gallenské konferenci (12th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2011) byly na základě pěti biomarkerů (estrogenový receptor – ER, progesteronový receptor – PR, receptor humánního epidermálního růstového faktoru 2 – HER2/neu a Ki67 index) stanoveny 4 hlavní imunohistochemické subtypy (19). Jsou to: luminal A, luminal B, ErB2 over exprese a basal-like. Bylo ověřeno řadou studií, že prostřednictvím těchto subtypů se dají

identifikovat skupiny FBC s různou prognózou. Tyto poznatky se přenášejí i na MBC.

Ve velmi fundované studii z roku 2013 (20) autoři podrobili zkoumání 33 mužů s diagnózou MBC. Na základě imunohistochemických testů zjišťovali přítomnost ER a PR, exprese HER2, Ki67, EGFR a CK 5/6. Na základě těchto výsledků rozdělili nemocné do následujících molekulárních subtypů: luminal A, luminal B, triple negativní a nezařaditelné. Zjistili, že 65,7 % pacientů náleží do skupiny luminal A, 28,6 % do skupiny luminal B. Pouze 5,7 % patřilo do skupiny triple negativní, kde se vzhledem k malému počtu (pouze 2 nemocní) nemohli vyjádřit k případné prognostické korelaci. Neměli ve své sestavě žádný neklasifikovatelný typ. Lepší průběh onemocnění měli nemocní s podtypem luminal A a vyšší hodnoty ER a PR exprese predikovaly lepší

odpověď na hormonální léčbu. V době diagnózy byla většina nemocných nad 50 let věku, jejich tumor byl méně diferencovaný (v 45,7 %), axilární uzliny byly postiženy v 68,6 %, vaskulární invaze byla pozorována v 37,1 %. Většina nemocných (55,1 %) byla ve stadiu IIIB, méně ve stadiu I (22,9 %) a ve stadiu IIA (20 %).

Jinou studii uspořádali pracovníci Institute Curie (21), kteří podrobili zkoumání 80 nemocných s metastatickým MBC (z let 1994–2011). Takřka 46 % nemocných mělo postižené axilární uzliny, 99 % mělo pozitivní ER a 94 % bylo HER2 negativních. Stav lymfatických uzlin byl signifikantním prognostickým faktorem celkového přežití.

Léčba

Léčba je u MBC analogická jako u FBC (22, 23, 24). Nejčastějším operačním výkonem u MBC je radikální modifikovaná mastektomie, která se provádí asi u 70 % případů (25). Z ostatních metod jsou méně užívány prostá mastektomie (asi 8–30 %). Provádějí se i operace záchranné s následným ozářením (1–3 %). Důležité je vědět, že až 50 % nádorů jsou nádory T4 (26). Stav axilárních uzlin je nejsilnějším prognostickým faktorem pro výskyt nejen lokální rekurence, ale i vzdálených metastáz. Postižené axilární uzliny se u MBC vyskytují asi u 50 % mužů. Odběr sentinelové uzliny, běžný u FBC, je i u MBC akceptovatelný. Incidence pozitivních sentinelových uzlin (27, 28) je u mužů vyšší než u žen (37 % vs. 22,3 %). Pro indikaci adjuvantní radioterapie platí táž pravidla jako pro FNM (29, 30). K radiační léčbě by mělo dojít v případě, kdy primární tumor je v průměru větší než 1 cm, a v případě postižení axilárních uzlin.

Nejdůležitější systémovou léčbou je léčba hormonální (3, 31). Nejčastěji používaným preparátem je tamoxifen a z dalších léčebných skupin lze využít LH-RH agonisty a inhibitory aromatázy (IA). Podmínkou hormonální léčby je pozitivita HR. I když se IA podávají, není jejich postavení zcela vyjasněné. Má se za to, že by mohly zvyšovat hladiny testosteronu a pak by mohlo docházet ke zvýšené přeměně testosteronu na estrogény. Jasná data v tomto směru neexistují. Biologická data naznačují, že v případě indikace IA u MBC by měly být kombinovány s chirurgickou, či lépe chemickou, orchiektomií (LH-RH agonisté).

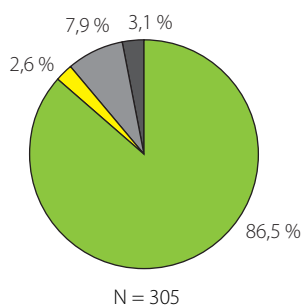
Chemoterapie se jeví jako velice efektivní u HR negativních nádorů, dále u rozměrných nádorů a u nádorů s postižením lymfatických uzlin a samozřejmě u pokročilého a metastatic-

Graf 3. Vývoj prevalence zhubného novotvaru prsu (C50) u mužů

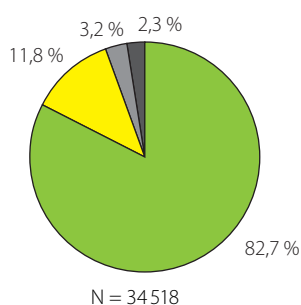
Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

Graf 4. Hlavní morfologické typy ZN prsu (C50) zaznamenané v datech NOR ČR v období 2010–2014**C50 u mužů**

	N	%
Duktální	264	96,6
Lobulární	8	2,6
Jiný typ	24	7,9
Neurčeno	9	3,0
Celkem	305	

**C50 u žen**

	N	%
Duktální	28 546	82,7
Lobulární	4 056	11,8
Jiný typ	1 115	3,2
Neurčeno	801	2,3
Celkem	34 518	



Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

kého onemocnění (23, 31, 32). Používají se tyto režimy jako u FBC (32).

U mužů s MBC a HER2 pozitivitou se nabízí analogický postup jako u FBC, tj. použití cílené léčby herceptinem či dalšími přípravky zaměřenými proti HER2. U žen s BC a zárodečnou mutací BRCA1/2 s metastatickým HER2 negativním karcinomem se zvažuje podání olaparibu (Lynparza) nebo talazoparibu (Talzenna). Je nanejvýše pravděpodobný analogický postup u MBC. Nutno podotknout, že veškeré léčebné modality nebyly u MBC prověřeny prostřednictvím randomizovaných klinických studií a nelze ani podobné studie v blízké budoucnosti očekávat. Důvodem je malá incidence MBC a obtíž-

nost soustředit či vytypovat dostatečný počet nemocných vhodných do takové studie.

MBC v České republice

V této části článku jsme oproti původnímu textu veškerá epidemiologická data aktualizovali a prezentujeme stav u MBC v ČR v pětiletém období 2010–2014.

Incidence karcinomu prsu u mužů, jakkoli málo frekventního onemocnění, u nás stoupá a mortalita poslední léta poněkud klesá, nepochybně vlivem zlepšené léčby (grafy 1, 2). Vzhledem ke klesající mortalitě stoupá i prevalence MBC (graf 3). V ČR podle epidemiologických dat z let 2010–2014, získaných z Národního

Tab. 4. Epidemiologická situace ZN prsu (C50) u mužů v ČR

	ČR
Incidence 2010–2014	
průměrný počet ročně	61
počet na 100 000 mužů	1,18
Mortalita 2010–2014	
průměrný počet ročně	20
počet na 100 000 mužů	0,39
Prevalence k 31. 12. 2014	
absolutní počet	433
počet na 100 000 mužů	8,38

Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

onkologického registru (NOR) a zpracovaných ÚZIS, činí incidence 1,18/100 000 a ročně je hlášeno průměrně 61 nových případů MBC (tabulka 4). Prevalence činí 8,38/100 000. Nejčastějším histologickým typem je duktální karcinom 86,60%. Dalších 2,6 % tvoří karcinom lobulární, zbytek jsou jiné typy karcinomu, malá část je neurčena. Graf 4 srovnává morfologické nálezy u MBC s nálezy BC u žen. U mužů duktální karcinom převažuje (86,6 %) a lobulární karcinom je vzácný (2,6 %).

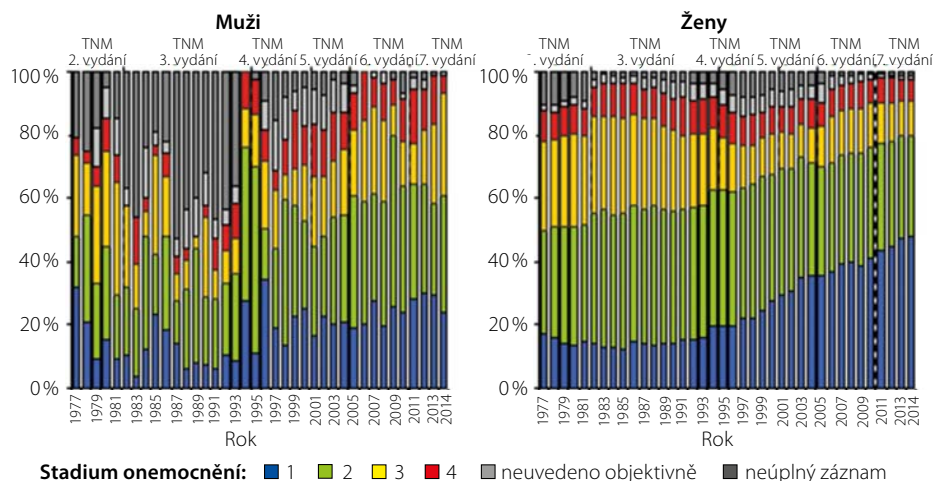
Srovnání v zastoupení klinických stadií BC mužů a žen zobrazuje graf 5, ze kterého je patrné zvyšování podílu stadia I a snižování podílu stadií III a IV u karcinomu prsu u žen. U MBC tento trend nevidíme a z praxe velmi dobře známe muže s BC přicházející v pokročilém stadiu.

Průměrný věk výskytu je 68 let, věkový medián je 69 let (graf 6), tedy o něco později než u žen. Vývoj věku v době diagnózy od r. 1985 do roku 2014 ilustruje další graf (graf 7). Lze říci, že věkový průměr i medián se mírně zvyšují, procento mužů s diagnostikovaným MBC pod 65 let věku se snižuje. Zatímco v letech 1985–1994 bylo nově zjištěno 42,7 % MBC pod uvedenou věkovou hranici, tak v letech 2005–2014 toto procento činilo 41,8 %.

Vlastní materiál

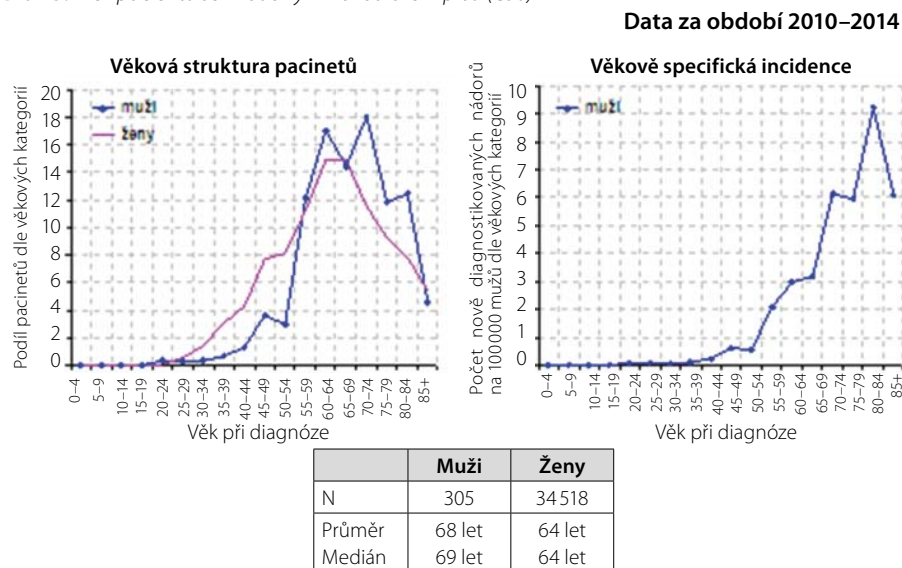
V r. 2016 jsme tuto práci publikovali na základě léčby 21 mužů s MBC, kteří byli v léčbě v letech 2005–2015. V tomto převzatém a doplněném a aktualizovaném vydání práce se materiál rozrostl o další a delší pozorování prezentovaných mužů a sestava se rozrostla o další 3 muže. Takže celkově nyní prezentujeme 24 mužů s MBC. Věkově bylo složení jiné, než lze zjistit z NOR. Mužů nad 65 let věku bylo více než 50 %, a to 62,5 %. Měli jsme tedy menší podíl mladších nemocných (tabulka 5).

Graf 5. Zastoupení stadií v čase u pacientů se zhoubným novotvarem prsu (C50)



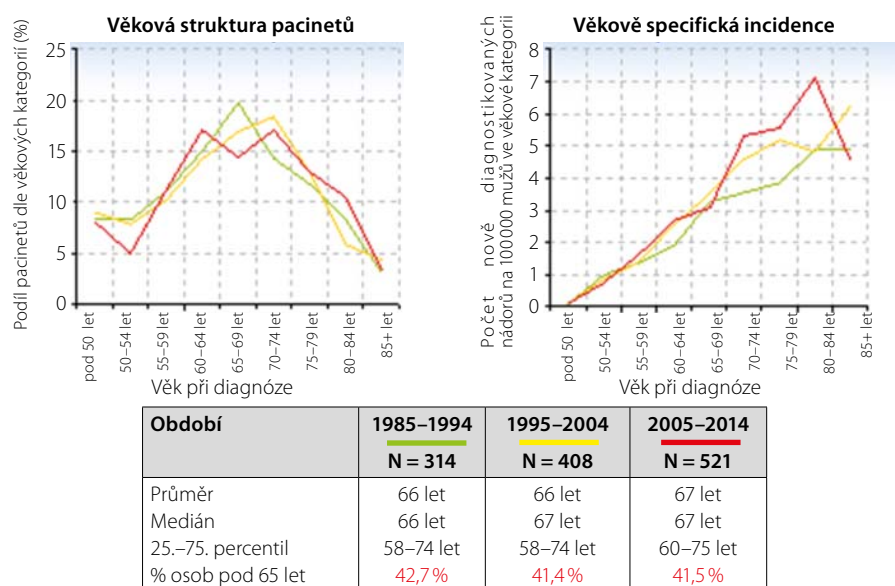
Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

Graf 6. Věk pacientů se zhoubným novotvarem prsu (C50)



Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

Graf 7. Věk pacientů se zhoubným novotvarem prsu (C50) u mužů v čase



Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

Tab. 5. Věk v době diagnózy (vlastní materiál)

Věk v době dg	n	%
Pod 40 let	4	16,66
41–64 let	5	20,84
> 65 let	15	62,50
Σ	24	100

věkové rozmezí: 27–81 let; věkový průměr: 62,76 let

Tab. 6. Naši nemocní s Ca prsu

Stav	Pozitivní	Negativní	Neznámo
HER2	5	17	2
HR	20	3	1
Stav	Pozitivní	Negativní	Neznámo
BRCA1	3	9	7
BRCA2	6		

*4x pacient odmítl; 3x neprovedeno (vysoký věk)

Obr. 1. Pacient s velkým levostranným exulcerovaným tumorem prsu



Co se týče histologie, u největšího procenta nemocných se diagnostikoval duktální invazivní Ca (66,67 %), méně pak lobulární Ca či jiný typ Ca. Při určování stadiu jsme se řídili platným TNM systémem (33).

Velikost primárního nádoru byla nejčastěji popsána jako T2 (12x), méně T1 (8x), T3–4 (4x), ve čtyřech případech bylo onemocnění generalizované již v době diagnózy. Nemocní s pozitivním uzlinovým nálezem (8x) dospěli do generalizace, ať již byl primární nádor jakékoliv velikosti. Tumor velikosti T2 i T3 je u muže takřka vždy rozpoznatelný, ať již pohledem, či pohmatem, proto překvapí podíl nemocných s takto dobře rozpoznatelným a přesto přehlédnutým primárním nálezem. Obrázek 1 ilustruje nemocného s velkým levostranným exulcerovaným tumorem prsu. Pacient se podroboval pravidelně kardiologickému vyšetření. I přesto unikl jasný nádor pozornosti.

U nemocných jsme vždy zjišťovali stav HR i HER2, dále Ki67 (tabulka 6). Samozřejmě jsme prováděli i genetické vyšetření, zejména jsme zjišťovali expresi BRCA1 a BRCA2 genu. V naší populaci jsme zjistili 3x pozitivitu BRCA1, 6x pozitivitu

Tab. 7. Léčba našich nemocných s Ca prsu

Léčba		
Chirurgická	modifikovaná radikální mastektomie (+ revize axilly či SNDL)	20
	parciální výkon	4
Radiační	adjuvantní radioterapie (T ↑ 1, N1)	21
Hormonální	U HR + Tamoxifen, (IA, LH-RH)	20
Chemoterapie	U HR – u pokročilých	10
Cílená léčba	U HER 2+	5

Tab. 8. Koincidence s jinými nádory

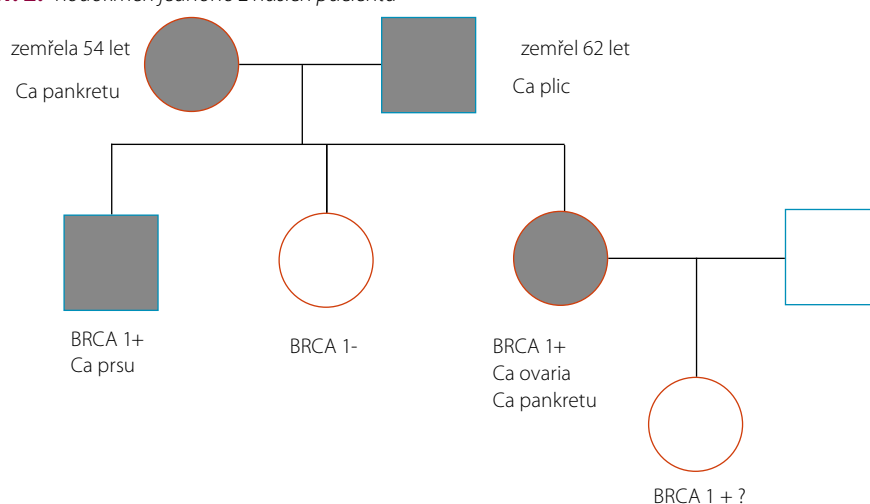
Sukcesivně	Ca prsu následoval
Ca prsu bilaterálně	za 3 roky
Renální Ca (nephrektomie)	za 7 let
Embryonální Ca (orchiektomie)	za 6 let
Bronchogenní Ca	za 1/2 roku

BRCA2. U 9 mužů bylo toto vyšetření negativní. Ve třech případech jsme vyšetření neprovedli pro vysoký věk a absenci příbuzných, čtyři pacienti vyšetření odmítli. U všech mužů s pozitivitou BRCA1/2 jsme pozvali postupně všechny přímé příbuzné, u kterých bylo posléze v genetické poradně zjištěno, nebo vyloučeno riziko pro ten který nádor. Rodokmen jednoho z našich nemocných ukazuje obrázek 2. Náš nemocný byl probandem a velmi záhy onemocněla jeho sestra. Dcera jeho sestry je nositelkou genu BRCA1, je dosud bez nálezu a je pod pravidelnou kontrolou.

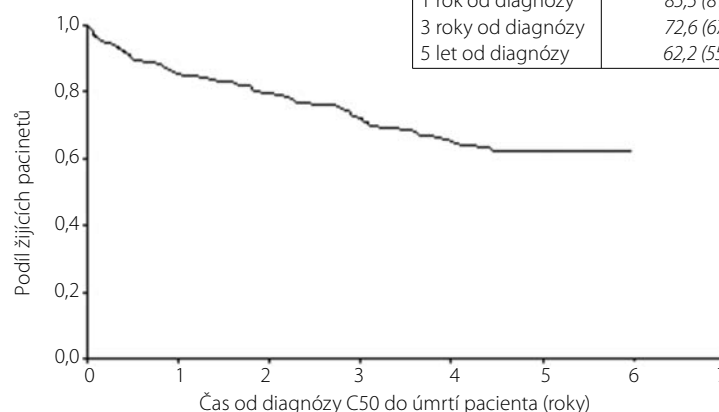
Všechny nemocné s pozitivními HR jsme léčili hormonálně (Tamoxifen, ev. inhibitory aromatázy), nemocní s pozitivitou HER2 se podrobili léčbě Herceptinem (1krát adjuvantně, 2krát pro pokročilou chorobu), nemocní s pozitivním uzlinovým nálezem nebo s generalizací dostávali chemoterapii analogicky jako ženy s BC (FEC, taxany), všichni nemocní s lokoregionálním nálezem se podrobili adjuvantní radioterapii. Primární chirurgická léčba se řídila rozsahem choroby (tabulka 7). V léčbě jsme postupovali podle doporučení pro BC žen uvedených v Modré knize (32).

Nemocní s MBC jsou v riziku vzniku jiného maligního nádoru nebo vzniku nádoru bilaterálního. Podle různých autorů jsou to zejména genitourinární nádory, kolorektální karcinom a další. MBC se může vyskytnout jak jako první primární nádor, tak jako druhý primární nádor v pořadí.

U našich nemocných jsme zjistili ve čtyřech případech koincidence s jiným primárním nádorem. Karcinom prsu byl vždy druhým primárním

Obr. 2. Rodokmen jednoho z našich pacientů**Graf 8.** ZN prsu (C50) muži: odhad funkce, přežití podle Kaplanova a Meiera, pacienti diagnostikováni 2010–2014, stav k 31. 12. 2015**Čas do úmrtí pacienta**

N = 297*



* Do analýzy jsou zahrnuti pouze pacienti s prvním nádorem v dané lokalizaci a nenulovým časem přežití.

Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

nádorem, a to půl roku po bronchogenním karcinomu, šest let po testikulárním germinálním nádoru, sedm let po renálním karcinomu a v jednom případě šlo o bilaterální karcinom prsu, přičemž mezi oběma nádory byl tříletý časový interval (tabulka 8).

Nepozorovali jsme žádnou koincidence s jinými genetickými syndromy popisovanými v literatuře a zmiňovanými v úvodu tohoto článku.

Co se týče přežití, tak naši 4 pacienti zemřeli za 1–3 roky po diagnóze, na generalizaci MBC, v jednom případě byla koincidence s generalizací bronchogenního karcinomu. 20 nemocných přežívá 3–17 let od diagnózy, z čehož 7 mužů se léčí chemicky či biologicky pro viabilní onemocnění, 7 dalších užívá adjuvantní HR a pět mužů je dispenzarizováno po skončení léčby a je bez známk nádoru. U jednoho nemocného diagnostikovaného před 23 lety byl zjištěn (těsně

před uzavřením tohoto rukopisu) metastatický proces ve skeletu. Histologická verifikace prokázala souvislost se základním onemocněním karcinomu prsu a právě začíná antiresorpční a cílená léčba s inhibitory CDK 4,6.

Odhad funkce přežití nemocných s MBC v ČR ilustruje graf 8, ze kterého vyplývá, že jeden rok od diagnózy přežívá 85,5 % pacientů, tři roky od diagnózy 72,6 % a pět let od diagnózy ještě 62,2 % mužů.

Závěr

Porovnáním vlastních výsledků a epidemiologických studií vycházejících z údajů NOR ČR vyplývá, že naše výsledky jsou v souladu s výsledky zjištění jiných autorů. I u nás jde o onemocnění vzácné. V každém případě je početně zvladatelné. Svými zvláštními charakteristikami se jeví jako předurčené k sou-

středění na určitá pracoviště, která vládnou výborným diagnostickým i terapeutickým zázemím a jsou schopna poskytnout nemocným komplexní péči. Léčba je a zatím zůstává analogická jako léčba BC u žen. Je třeba zdůraznit nutnost zjišťování exprese genu

BRCA1/2 a nepodcenit rodinné konsekvence. V budoucnosti není vyloučeno, že u nositelů BRCA1/2 bude identifikována určitá cílená léčba, která je již doporučována u FBC.

Problémem zůstává poměrně pozdní diagnóza a možná bagatelizace příznaků choroby,

zejména ze strany nemocných, ale někdy i ze strany lékařů, zejména neonkologů.

Všechni odléčení nemocní s MBC mají být velmi pečlivě sledováni, a to jak pro možnost relapsu, tak pro možnost rozvoje druhého primárního nádoru.

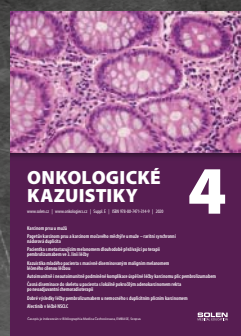
LITERATURA

1. Giordano SH, Cohen DS, et al. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004; 101(1): 51–57.
2. Korde LA, Zujewski JA, et al. Multidisciplinary Meeting on Male Breast Cancer: Summary and Research Recommendation. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2114–2122.
3. Zygiogianii AG, Kyrgias G, et al. Male breast Carcinoma: Epidemiology, Risk Factors and Current Therapeutic Approaches. *Asian Pacific J Cancer Prevention* 2012; 13: 15–19.
4. Miao H, Verkooijen HM, et al. Incidence of male breast carcinoma and treatment results: International population-based study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1–6.
5. White J, Kearns O, et al. Male breast carcinoma: increased awareness needed. *Breast Cancer Res* 2011; 13(5): 219.
6. Stang A, Thomssen C. Decline in breast cancer incidence in the United States: what about male breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112(3): 595–596.
7. Silvestri V, Barrowdale D, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res* 2016; 18(1): 15.
8. Balmaña J, Díez O, et al. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22(6): 31–34.
9. Burga AM, Faclare O, et al. Invasive carcinomas of the male breast: a morphologic study of the distribution of histologic subtypes and metastatic patterns in 778 cases. *Virchows Arch* 2006; 449: 507–512.
10. Hultborn R, Friberg S, et al. Male breast carcinoma. A study of the total material reported to the Swedish Cancer Registry 1958–1967 with respect to clinical and histopathologic parameters. *Acta Oncol* 1987; 26: 241–256.
11. Gabal S, Talaat S. Secretary Carcinoma of Male Breast: Case Report and Review of the Literature. *Int J Breast Cancer* 2011.

12. Zahir MN, Minhas K, et al. Pleomorphic lobular carcinoma of the male breast with axillary lymph node involvement: a case report and review of literature. *BMC Clin Pathol* 2014; 14: 16.
13. Mitsuaki I, Tsuyoshi M, et al. Pleomorphic lobular carcinoma in male breast: a case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6(7): 1441–1444.
14. Rohini B, Singh PA, et al. Pleomorphic Lobular Carcinoma in male Breast: A Rare Occurrence. *Patholog Res Int* 2010.
15. Tsushimi T, Mori H, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast in male patient: Report of case. *Int J Surg Case Rep* 2013; 4(11): 988–991.
16. Kao L, Burkin Y, et al. A Case Report: Lobular Carcinoma In Situ in Male Patient with Subsequent Invasive Ductal Carcinoma Identified on Screening Breast MRI. *J Cancer* 2012; 3: 226–230.
17. Masayuki A, Nobuya K, et al. Paget's disease of the male breast: a case report. *Surgical Case reports* 2015; 1: 103.
18. Hill TD, Khamis HJ, et al. Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 773–780.
19. Goldhirsch A, Wood WC, et al. 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(8): 1736–1747.
20. Aschie M, Baltatescu GI, et al. Clinico-pathological and molecular subtypes of male breast carcinoma according to immunohistochemistry. *Ram J Morphol Embryol* 2013; 54(Suppl. 3): 749–755.
21. Vaysses C, Sroussi J, et al. Prediction of axillary lymph node status in male breast carcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24: 370–376.

22. Fentiman IS, Fourquet A, et al. Male breast cancer. *Lancet* 2006; 367: 595–604.
23. Anderson WF, Jatol I, et al. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 232–239.
24. Cutuli B, Le-Nir CC, et al. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73: 246–254.
25. Min L, Qiang W, et al. Male breast carcinoma: radiotherapy contributed to favorable local control in two cases and related literature review. *Eur J Med Res* 2015; 20: 94.
26. Gentilini O, Chagas E, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *Oncologist* 2007; 12: 1947–1955.
27. Co M, Kwong A. Macrometastasis, micrometastasis, and isolated tumor cells in sentinel lymph nodes of early breast cancer: a 10-year histopathological and survival analysis of 537 Asian patients. *World J Surgery* 2015; 39(6): 1438–1442.
28. Gennari R, Curigliano G, et al. Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new? *Int J Oncol* 2004; 24: 663–670.
29. Rossman E, Libjegen A, et al. Male breast cancer-how to treat? *Breast cancer on line* 2007; 10: 1–6.
30. Giordano S, Cohen D, et al. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004; 101: 51–57.
31. Giordano S, Perkins G, et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 2359–2364.
32. Modrá kniha České onkologické společnosti 26. aktualizace, Praha, 2020.
33. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Klasifikace zhoubných novotvarů, Wiley Blackwell, 8. vydání, české verze Praha 2017.

PRO VĚRNÉ ČTENÁŘE



K tomuto číslu Onkologie obdržíte:
Onkologické kazuistiky 4

Karcinom prsu u muže – pozdní diseminace do skeletu

Jitka Abrahámová¹, Daniel Klika², Lucia Kaliská², Darja Šustrová³

¹Proton Therapy Center Czech, s. r. o., Praha; KOC (NNB + VFN + TN)

²Proton Therapy Center Czech, s. r. o., Praha

³Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Kazuistika popisuje případ pacienta s mužským karcinomem prsu diagnostikovaným ve 49 letech věku nemocného. Muž se podrobil chirurgické, chemické, radiační i hormonální léčbě v souladu s léčebnými standardy té doby (r. 1996). O 23 let později se u něho vyvinul patologický proces ve skeletu. Autoři popisují obtížnou cestu k diagnóze metastatického kostního procesu karcinomu prsu. Upozorňují na možnost velmi pozdní diseminace mužského karcinomu prsu i přes nepřítomnost jakýchkoliv rizikových faktorů.

Klíčová slova: mužský karcinom prsu, metastatická choroba, PET/CT.

Male breast cancer – late dissemination into the skeleton

The case report describes a case of a patient with male breast cancer diagnosed in the age of 49 years. The man underwent a surgery chemotherapy, radiotherapy and hormonal therapy, according to the treatment standard in that time (Y 1996). 23 years later he developed pathological process in his skeleton. Authors describe very difficult way to the diagnosis of the skeletal metastatic breast cancer. They emphasize the possibility of very late dissemination of male breast cancer even in the absence of any risk factors.

Key words: male breast cancer, metastatic disease, PET/CT.

Úvod

Karcinom prsu u mužů (male breast cancer – MBC) je poměrně vzácné onemocnění. Činí na světě méně než 1 % karcinomů a méně než 1 % všech karcinomů prsu (BC – breast carcinoma). Incidence činí 1,1–1,3 případu na 100 000 mužů a tato poněkud stoupá (1, 5). V České republice podle dat Národního onkologického registru činí incidence 1,18/100 000 a ročně je hlášeno v průměru 61 nových případů MBC (2, 3). Sami jsme publikovali stať, kde jsme veškeré znalosti o MBC zveřejnili a literární údaje jsme porovnali s vlastní sestavou u 24 mužů s MBC (2, 3). Článek je uveřejněn v tomto čísle časopisu Onkologie.

I přes některé práce shrnující data z velkých retrospektivních studií (4, 6, 7) je o dlouhodobém průběhu této choroby známo málo. U nemocných s MBC je na jedné straně mnoho po-

dobného s FBC (female breast cancer – karcinom prsu u žen), ale na straně druhé jsou zde i určité rozdílnosti (4, 6).

U FBC je známý fakt pozdních relapsů, pozdní metastazování i po době delší deseti i více let. Jak je to však u MBC?

Rizikové faktory jsou poněkud rozdílné u FBC a MBC (1, 3, 4), a konečně i vztah k morfologii či biomarkerům. Vzhledem k různým nezodpovězeným otázkám (7) považujeme za zajímavý přínos zveřejnění průběhu onemocnění jednoho z našich dlouhodobě sledovaných pacientů s MBC.

Vlastní případová studie

Pacient, ročník nar. 1947, pozoroval v období puberty intermitentní zduření v obou prsních žlázách. Vyšetřen tehdy pediatrem, nezjištěn žádný

nález. Od března 1996 (v té době 49letý) začal pozorovat vtahování levé bradavky. K lékaři šel v červenci 1996, zjištěny infiltráty v oblasti obou prsních žláz, vlevo, jak již výše uvedeno, vtahování bradavky. Provedena mamografie, která popsala oboustranně nález podezřelý z nádoru. V srpnu 1996 provedena exstirpace hmatných útvarů oboustranně. Vlevo histologicky prokázána 2 ložiska ductálního invazivního karcinomu velikosti 1 cm každé. Bližší charakteristika (hormonální receptory, proliferativní aktivita, stanovení HER2) nebyla tehdy dostupná. Vpravo zjištěna virilní mastopatie. Záhy na to provedena levostranná mastektomie s exenterací levé axily. Amputovaná mamma byla již bez dalších nádorových změn, 12 odebraných podpažních uzlin bylo rovněž bez nádoru.

Pacient netrpěl žádným dalším onemocněním, v rodinné anamnéze nebyly žádné nádoro-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., jitka.abrahamova@email.cz

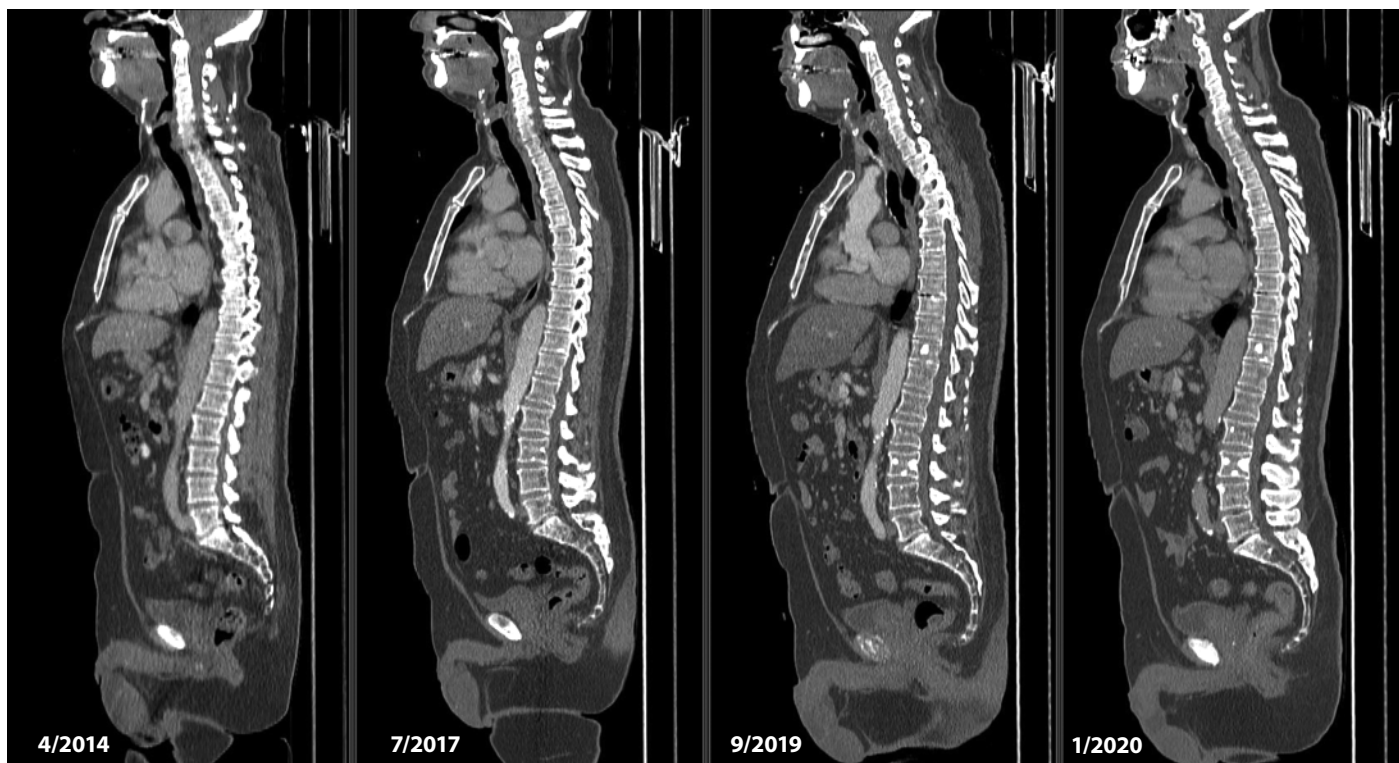
Proton Therapy Center Czech, s. r. o., Budínova 2 437/1a, 180 00 Praha 8

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(4): 169–171

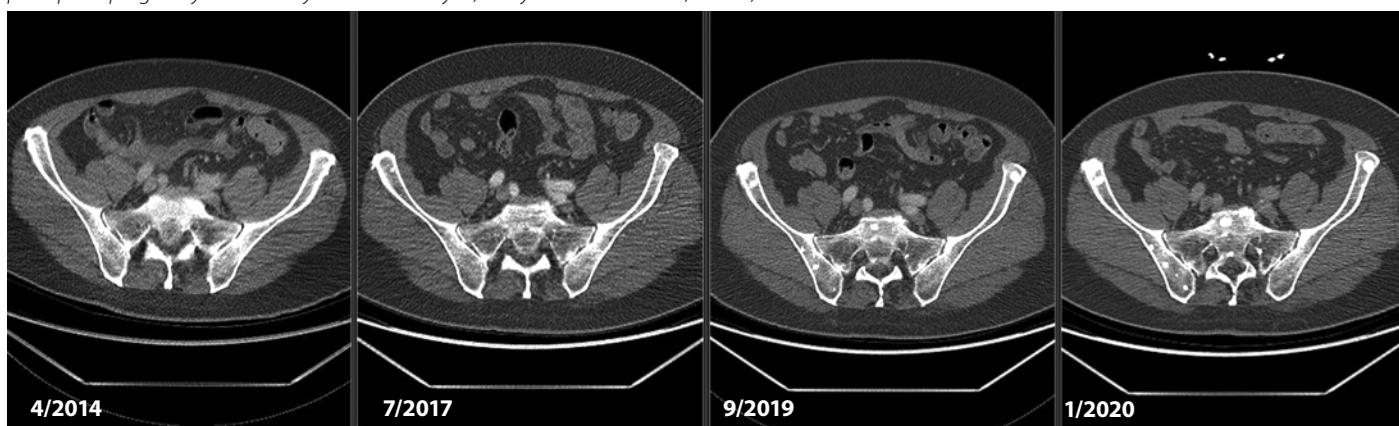
Článek přijat redakcí: 9. 6. 2020

Článek přijat k publikaci: 22. 6. 2020

Obr. 1. Vývoj osteosklerotických metastatických ložisek páteře – sagitální MPR rekonstrukce celotělových CT skenů, provedených v rámci PET/CT, ukazující postupnou progresi sytě sklerotických nitrodřeňových ložisek páteře a sternu, na vyšetřeních z 4/2014, 7/2018, 9/2019 a 1/2020



Obr. 2. Vývoj osteosklerotických metastatických ložisek pánve a sakra – axiální MPR rekonstrukce celotělových CT skenů, provedených v rámci PET/CT, ukazující postupnou progresi sytě sklerotických nitrodřeňových, na vyšetřeních z 4/2014, 7/2018, 9/2019 a 1/2020



vé ani jiné závažné choroby v linii horizontální ani vertikální. Pacient žil v manželství a jeho povolání bylo uměleckého charakteru.

V dalším průběhu se nemocný podrobil léčbě obvyklé v té době. Vzhledem k relativně mladému věku i přes nepokročilost nálezů byl na tehdejší dobu léčen poměrně razantně chemoterapií (režim CMF – cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) a byl lokálně ozářen kobaltovou bombou dávkou 60Gy/lož. na oblast hrudní stěny a regii. Během ozáření začala být hmatná v levé axile tuhá, přisedlá rezistence. Pacientovi byla změněna chemoterapie na režim FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide), celkem aplikováno 6 sérií chemoterapie

(4x CMF, 2x FEC). Po dohojení časné postradiační reakce byla hmatná rezistence exstirpována, ale histologicky šlo o fibrózní tkáň, nádor popsán nebyl. Nemocný pak užíval Tamoxifen přesto, že stav hormonálních receptorů stanoven nebyl, v té době šlo o vyšetření prakticky nedostupné. Léčen byl podle doporučení té doby, CMF byla tehdy standardní adjuvantní léčba. Antracykliny se podávaly u rizikových případů.

Po skončení základní komplexní léčby byl nemocný pravidelně kontrolován a vyšetřován pomocí základních biochemických vyšetření, nádorových markerů, rtg plic, USG břicha, USG jizvy a druhého prsu a scintigrafie skeletu. Veškerá vyšetření byla po celou dobu sledová-

ní v mezích normy. Pacient však byl úzkostný, měl určité osobní a pracovní problémy a měl obavy z možného nového vzplanutí choroby. Docházel k psychiatrovi a intermitentně užíval antidepressiva. V r. 2014 měl obtíže zažívacího charakteru a bolesti v zádech. Vyšetření PET/CT, které bylo provedeno, nevykázalo žádné změny ve smyslu diseminace či recidivy či výskytu jiného primárního nádoru. V průběhu let bylo doplněno genetické vyšetření. U pacienta nebyla nalezena žádná významná varianta v kódující sekvenci BRCA1 nebo BRCA2 genu a dalších genů skupiny ONK01.

V r. 2018 si nemocný (v té době 71letý) stěžoval na snad častější noční močení. Žádné jiné

obtíže neudával, hodnoty nádorových markerů (CEA, CA 15–3, PSA) nebyly zvýšeny. Provedené PET/CT vykazovalo vícečetná sklerotická ložiska ve skeletu, která nebyla FDG-avidní (z rdg popisu: může se jednat o ostrůvky kompakty, kostní infarkty nebo nové pomalu rostoucí sklerotické metastázy, zvážit i možný karcinom prostaty). Zjištěna zvětšená prostata na 58 mm, homogenní, bez vyšší akumulace FDG. Pacient byl asymptomatický, přetrvávalo občas častější močení.

Scintigrafie skeletu nesvědčila pro metastázy, popsána ojedinělá sklerotická ložiska a četné hemangiomy. Doporučeno sledování nemocného. Onkolog bezvysledně navrhoval a prosazoval verifikaci některého z dostupných kostních ložisek. Na podzim r. 2019 se objevily hraniční hodnoty markerů CEA a PSA. V obraze PET/CT došlo k výrazné morfologické progresi nálezu ve skeletu nadále bez zvýšené akumulace FDG a k dalšímu zvětšení prostaty (62 mm). Vyjádřeno podezření na možné meta Ca prsu. Pacientovi se začal aplikovat antiresorpční lék denosumab (Xgeva) vzhledem k podezření na metastatický proces. Vzhledem k perzistujícím močovým problémům provedena MR pánve, kde jednoznačně popsán tumor prostaty s maligními uzlinami a mnohočetnými metastázami ve skeletu. Pacient podrobně urologicky vyšetřen, provedena punkční biopsie prostaty a maligní nádor byl vyloučen.

Pacient byl stále asymptomatický. Současné došlo ke zvýšení hodnot CEA a byla konečně domluvena kostní biopsie. Verifikován invazivní duktální karcinom prsu s nízkou proliferativní aktivitou, vysokými hormonálními receptory (ER 90 %, PR 90 %) a negativním HER2.

Pacientovi nasazena léčba inhibitory CDK4/6 v kombinaci s hormony a antiresorpčním lékem. Užívá ribociclib + letrozol + goserelin + denosu-

mab v obvyklých dávkách a intervalech. Léčbu zatím snáší dobře. Uvedená kombinace byla schválena zdravotní pojišťovnou a je v souladu s prací (8) uvedené na ESMO 2018.

Diskuze

U nemocného byla prokázána diseminace karcinomu prsu do skeletu po 23 letech od původní diagnózy MBC.

V době diagnózy bylo nemocnému 49 let. Průměrný věk v době diagnózy MBC je u nás nyní 68 let (2, 3).

I tehdy jsme nemocného považovali za relativně mladého a proto jsme léčbu vedli poměrně razantně (aplikace antracyklinu, ozáření jizvy i regii) přesto, že zde nebyly přítomny metastázy v uzlinách a primární nádor nepřesáhl 2 cm vcelku. Nebyly přítomny žádné tehdy i nyní známé rizikové faktory.

Po celou dobu sledování jsme neprokázali (kromě depresí, léčených psychiatrem) žádné další onemocnění, ani vzplanutí původní choroby.

Prvně byl prokázán nálezu ve skeletu v r. 2018. V té době bylo nemocnému 69 let, měl nevýrazné močové problémy a zvětšenou prostatu. Nález ve skeletu byl asymptomatický. Klinik po nadhození možnosti meta procesu kostního ze strany rdg diagnostika nasadil antiresorpční léčbu, která je doporučována běžně u skeletových metastáz solidních nádorů (Ca prsu, Ca prostaty, RCC, aj.). Rentgenolog byl zaveden tím, že nálezu ve skeletu nebyl FDG avidní, nicméně na metastázy pomyslel.

V dalším průběhu docházelo k pomalé progresi kostního nálezu bez odezvy v nádorových markerech, ale při zvětšující se prostatě. Na MR pánve byl jiným rentgenologem jednoznačně popsán maligní proces prostaty.

Z literatury je známá určitá asociace MBC a karcinomu prostaty a jejich vzájemná rizikovost. Proto bylo nutné domnělý karcinom prostaty verifikovat. Punkční biopsií byl karcinom prostaty však vyloučen.

Klinikům se zdařil usilovaný nátlak a byla provedena biopsie kostního ložiska, jejímž prostřednictvím byl zjištěn duktální invazivní karcinom prsu. Patolog popsal samozřejmě i další parametry. Vysoké hormonální receptory, velmi nízkou proliferativní aktivitu, grade 1, negativní HER2.

Nález na PET/CT s FDG dokumentuje, že ložiska mají nízkou metabolickou aktivitu, resp. nevykazují patologicky zvýšenou akumulaci FDG (ani v čase své největší velikosti při posledním FDG PET/CT vyšetření). Takový typ ložisek může korelovat s dobře diferencovanou metastázou, resp. tumorem s nízkým proliferativním indexem. U prezentovaného pacienta se může metabolická část vyšetření FDG – PET/CT považovat za falešně negativní (nádorová tkáň neakumuluje FDG – tumor „nesvití“), díky morfologické části vyšetření však byla ložiska hodnocena jako vysoko suspektní z maligní etiologie i přes jejich nízkou FDG-aviditu. K nízké FDG aviditě i nízké progresi přispělo nepochybně ičasné nasazení antiresorpční léčby. Tato však byla indikovanou léčbou při naléhavém podezření na metastatický proces. Vývoj nálezu ve skeletu ukazují obrázky 1 a 2.

Závěr

Z uvedené případové studie vyplývá, že pozdní diseminace MBC (zde po 23 letech od diagnózy) existuje a je třeba na ní myslet i tam, kde jsou nejružnější maskující a koindukující faktory a i tam, kde nejsou přítomny žádné rizikové faktory tak, jako v našem případě.

LITERATURA

1. Abdelwahab Y. AJ. Male Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Semin Oncol* 2017; (44): 267–272. doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.11.002.
2. Abrahámová J, Malúšková D, Mužík J. Karcinom prsu u mužů (porovnání literárních údajů s vlastním materiálem a údaji NOR). *Breast Cancer News*, 2017; 7(1): 20–27.
3. Abrahámová J, Krejčí D, Mužík J. Karcinom prsu u mužů (aktualizace údajů). *Onkologie*, 2020.
4. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/

- NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018; 29: 405–417. doi: 10.1093/annonc/mdx651.
5. Giordano S. Breast Cancer in Men. *The New England Journal of Medicine* (review article) *N Engl J Med*, 2018; 378: 2311–2320. DOI: 10.1056/NEJMr1707939.
6. Gucalp A, Traina TA, Einster JR, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 173: 37–48. doi: 10.1007/s10549-018-4921-9.
7. Leon-Ferre RA, Giridhar KV, Hieken TJ, et al. A contemporary review of male breast cancer: current evidence and un-

- answered questions. *Cancer Metastasis Rev*. 2018; 37: 599–614. doi: 10.1007/s10555-018-9761-x.
8. Zamagni C, Camponi M, Kudryavcev I, et al. Ribociclib/RIBO + letrozol (LET) in male patients (PTS) with hormone receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) and no prior endocrine therapy (ET) for advanced breast cancer: Preliminary subgroup results from the phase 3B CompleEment. *ESMO Congress 2018 Poster Discussion session*, 21 Oct 2018.

Možnosti využití nových (přímých) orálních antikoagulancií v onkologii

Jana Hirmerová

II. interní klinika a Biomedicínské centrum LF UK a FN Plzeň

Žilní tromboembolické příhody jsou u onkologických pacientů časté a výrazně zhoršují jejich prognózu. V léčbě i prevenci těchto komplikací byl dosud preferován nízkomolekulární heparin, v poslední době se však objevují důkazy o účinnosti a bezpečnosti nových (přímých) orálních antikoagulancií i u pacientů s malignitami. Aktualizovaná odborná doporučení již uvádějí možnost použití rivaroxabanu či apixabanu v primární tromboprophylaxi u ambulantních nemocných s chemoterapií, nemají-li vysoké riziko krvácení a nehrozí-li významná interakce s protinádorovými léky. V léčbě tromboembolické příhody u pacientů s malignitou lze použít dle dosavadních důkazů edoxaban či rivaroxaban, nově máme aktuální příznivá data i o apixabanu. Přímá orální antikoagulancia jsou lékem volby u selektovaných onkologických pacientů. U nemocných s rizikem krvácení, zejména z gastrointestinálního či urogenitálního traktu či s rizikem lékových interakcí platí preference nízkomolekulárního heparinu. Léčba i prevence tromboembolismu asociovaného s malignitou vyžaduje individualizovaný přístup, zapojení pacienta do rozhodování a jeho pravidelné sledování.

Klíčová slova: přímá orální antikoagulancia, žilní tromboembolismus, malignita, prevence, léčba.

The possibilities of using new (direct) oral anticoagulants in oncology

Venous thromboembolic events in oncologic patients are frequent and significantly worsen their prognosis. Low-molecular-weight heparin used to be a preferred option in prophylaxis and treatment of cancer associated thromboembolism. Recently, new evidence about efficacy and safety of direct oral anticoagulants in cancer patients have emerged. Updated guidelines suggest the use of rivaroxaban or apixaban in primary thromboprophylaxis in ambulatory patients starting chemotherapy provided they have no risk of bleeding and no risk of interaction with antitumor drugs. For the treatment of cancer associated thromboembolism, based on available evidence, edoxaban or rivaroxaban can be used, and recently, new favorable data about apixaban have been published. Direct oral anticoagulants are the treatment of choice in selected oncologic patients. In those with a high risk of bleeding, especially bleeding from gastrointestinal or genitourinary tract, or a risk of potential strong drug-drug interaction, low-molecular-weight heparin remains a preferred option. The treatment and prophylaxis of cancer associated thromboembolism requires individualized approach, shared decision making and regular follow-up of the patient.

Key words: direct oral anticoagulants, venous thromboembolism, cancer, prophylaxis, treatment.

Úvod

Udává se, že 15–20 % z celkového počtu případů žilní tromboembolické nemoci (TEN) představují onkologičtí pacienti. Počet úmrtí na TEN asociovanou s malignitou celosvětově se odhaduje až na 2 miliony za rok (1). Je tedy zřejmé, že v prevenci i terapii TEN u onkologických nemocných jsou ještě značné rezervy.

Riziko TEN závisí v první řadě na typu nádorového onemocnění. Vysoké je u karcinomu slinivky břišní, plic a žaludku, nádorů mozku, gynekologických malignit, z hematologických onemocnění u lymfomů a myelomu. Výskyt TEN je nejpravděpodobnější v prvních šesti měsících od stanovení diagnózy malignity, maximum však dosahuje v prvním měsíci po stanovení diagnózy (2, 3). Pilířem léčby TEN jsou antikoagulancia a rovněž

v primární profylaxi je neúčinnějším postupem podávání antikoagulancií. Problémem je však riziko krvácení spojené s antikoagulační léčbou a toto riziko je u onkologických onemocnění ještě akcentované – např. při léčbě warfarinem je kumulativní roční riziko závažného krvácení více než 2x vyšší než u nemocných bez malignity (4).

Historický vývoj antikoagulační terapie sahá již více než 100 let zpátky k objevu heparinu,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D., hirmerova@fnplzen.cz

II. interní klinika LF UK a FN v Plzni, Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(4): 172–177

Článek přijat redakcí: 28. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 24. 5. 2020

Tab. 1. Hlavní indikace DOAC

Indikace	Dabigatran – dávkování	Rivaroxaban – dávkování	Apixaban – dávkování	Edoxaban – dávkování
Prevence ischemické CMP a systémové embolizace u nevalvulární FS*	150 mg 2x denně 110 mg 2x denně, je-li: věk ≥ 80 let nebo CrCl 30–50 ml/min. nebo současně užíván verapamil nebo věk 75–80 let a vyšší riziko krvácení	20 mg 1x denně 15 mg 1x denně, je-li: CrCl 30–50 ml/min.	5 mg 2x denně 2,5 mg 2x denně, jsou-li alespoň 2 faktory z následujících: věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg, sérový kreatinin ≥ 133 μmol/l	60 mg 1x denně 30 mg 1x denně, je-li: CrCl 15–50 ml/min. nebo hmotnost ≤ 60 kg nebo současně užíván dronedaron, cyklosporin, erythromycin či ketokonazol
Léčba a sekundární prevence TEN	150 mg 2x denně po předchozí léčbě LMWH (minim. pětidenní) 110 mg 2x denně při vyšším riziku krvácení (jako u FS) (úhrada omezena na 3, 6 či 12 měsíců**)	15 mg 2x denně v prvních 21 dnech, poté 20 mg 1x denně či 15 mg 1x denně při vyšším riziku krvácení (úhrada omezena na 3, 6 či 12 měsíců**)	10 mg 2x denně v prvních 7 dnech, poté 5 mg 2x denně, po 6 měsících 2,5 mg 2x denně (úhrada omezena na 3, 6 či 12 měsíců**)	60 mg 1x denně po předchozí léčbě LMWH (minim. pětidenní) 30 mg 1x denně, je-li: CrCl 15–50 ml/min. nebo hmotnost ≤ 60 kg nebo současně užíván dronedaron, cyklosporin, erythromycin či ketokonazol (úhrada omezena na 3, 6 či 12 měsíců**)
Prevence TEN po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu	220 mg 1x denně 150 mg 1x denně, je-li: věk ≥ 75 let nebo CrCl 30–50 ml/min. nebo současně užíván verapamil či amiodaron či chinidin po dobu 28–35 dní (kyčel), 10 dní (koleno)	10 mg 1x denně po dobu 5 týdnů (kyčel), 2 týdny (koleno)	2,5 mg 2x denně po dobu 32–38 dní (kyčel), 10–14 dní (koleno)	

DOAC – přímá orální antikoagulační léčiva, direct oral anticoagulants; CrCl – kreatininová clearance; * – u dospělých pacientů s nevalvulární FS indikovaných k antikoagulační léčbě při kontraindikaci warfarinu – podrobněji viz <http://www.sukl.cz>; ** – po dobu 3 měsíců, pokud vyvolávající faktor TEN již pominul; po dobu 6 měsíců v případě idiopatické TEN; po dobu 12 měsíců u nemocných s významnou trombofilií – podrobněji viz <http://www.sukl.cz>

od 40. let minulého století byl používán warfarin, průlomové bylo zavedení nízkomolekulárních heparinů (low-molecular-weight heparin, LMWH) v 80. letech, od začátku 21. století máme k dispozici pentasacharid fondaparinux a v poslední dekádě jsme svědky nástupu „nových“ či přímých orálních antikoagulancií (direct oral anticoagulants, DOAC) do klinické praxe (5).

Přímá orální antikoagulační léčiva, jejich farmakologické vlastnosti a indikace

Jak vyplývá z názvu, DOAC jsou přímými inhibitory aktivních koagulačních faktorů. Zástupcem gatranů – inhibitorů trombinu (faktoru IIa) je dabigatran, inhibitory faktoru Xa (xabany) zahrnují apixaban, edoxaban a rivaroxaban. Hlavní indikace DOAC jsou uvedeny v tabulce 1 (6). Všechna DOAC jsou schválena pro léčbu a sekundární prevenci TEN. Rivaroxaban a apixaban lze použít od prvního dne léčby TEN (tzv. „single drug approach“), zatímco před podáním dabigatranu a edoxabanu musí předcházet alespoň pětidenní parenterální antikoagulační terapie (nejčastěji LMWH).

Farmakologické vlastnosti DOAC jsou podrobněji rozepsány v tabulce 2. Kromě orálního podávání patří mezi jejich výhody rychlý nástup i odeznění účinku, předvídatelná farmakokinetika i farmakodynamika, fixní dávkování bez nutnosti laboratorní monitorace, výrazně menší riziko lékových interakcí než u warfarinu. Jedná se tedy o komfortnější

způsob léčby, ale zároveň mají DOAC i příznivá bezpečnostní data jak z metaanalýz randomizovaných studií, tak i z reálné praxe, a to ve smyslu redukce závažného krvácení ve srovnání s warfarinem, zejména redukce krvácení intrakraniálního (7).

Nabízí se tedy otázka využití DOAC i v prevenci a léčbě TEN asociované s malignitou. Je však nutno mít na zřeteli, že onkologičtí pacienti jsou velmi heterogenní, ale zároveň velmi specifickou skupinou, takže použití DOAC se u nich musí řídit určitými pravidly.

Primární profylaxe TEN u nemocných s malignitou

V nedávné době vyšla aktualizovaná doporučení několika mezinárodních odborných společností týkající se jak léčby, tak i prevence TEN u onkologických pacientů. Za všechny lze zmínit ASCO – American Society of Clinical Oncology – Americká společnost klinické onkologie a ITAC – International Initiative on Thrombosis and Cancer – Mezinárodní iniciativa pro trombózu a malignitu (8–9).

Náležitá prevence TEN u nemocných s nádorovým onemocněním je rozpracována pro tři základní situace, přičemž DOAC zatím přicházejí v úvahu jen v jedné z nich – viz bod 3 v níže citovaných doporučeních:

■ Pacienti s aktivní malignitou hospitalizovaní pro akutní interní onemocnění mají dostat farmakologickou tromboprotekci LMWH (eventuálně nefrakcionovaný heparin – un-

fractionated heparin, UFH či fondaparinux), pokud nemají vysoké riziko krvácení.

- Pacienti s maligním onemocněním podstupující větší operaci jsou indikováni k farmakologické tromboprotekci LMWH (event. UFH), nemají-li aktivní krvácení.
- Farmakologická tromboprotekce u ambulantních pacientů s chemoterapií je dosti kontroverzní otázkou. Doporučuje se provést u každého stratifikaci rizika TEN. To lze např. pomocí tzv. Khoranova skóre (tabulka 3), kdy hodnota skóre > 2 je spojena s vysokým rizikem TEN (10). V tomto případě a při současné absenci rizika krvácení je před zahájením nové systémové chemoterapie farmakologická profylaxe doporučena, přičemž lze použít LMWH, ale máme v této indikaci již i data o DOAC.

Nedávno byly totiž publikovány dvě větší randomizované kontrolované studie porovnávající DOAC v profylaktické dávce oproti placebu v primární prevenci TEN u ambulantně léčených nemocných s malignitou s hodnotou Khoranova skóre ≥ 2 (11–12). Ve studii CASSINI (841 pacientů) byl hodnocen rivaroxaban, ve studii AVERT (574 pacientů) apixaban (tabulka 4). Obě studie prokázaly účinnost DOAC v prevenci TEN, avšak také vyšší výskyt závažného a klinicky relevantního nezávažného krvácení. Nejčastější lokalizací krvácení byl gastrointestinální trakt.

Na základě těchto výsledků je v aktualizovaných doporučeních uvedeno, že ambulantní

Tab. 2. Farmakologické vlastnosti DOAC

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Biologická dostupnost	3–7 %	66 % (bez jídla)	50 %	62 %
Biologický poločas eliminace	12–17 hodin	5–9 hodin (mladí) 11–13 hodin (starší)	12 hodin	10–14 hodin
Renální vylučování	80 %	35 %	27 %	50 %
Metabolizace v játrech se zapojením CYP3A4	Ne	Ano	Ano	Minimální (< 4 % eliminace)
Absorpce s potravou	Žádný efekt	+ 39 %	Žádný efekt	+ 6 až + 22 %
Doporučeno užívání s jídlem	Ne	Ano	Ne	Ne
Ovlivnění absorpce blokátory H ₂ receptorů či inhibitory protonové pumpy	-12 až -30 % (není klinicky relevantní)	Ne	Ne	Ne
Gastrointestinální tolerance	Dyspepsie v 5–10 %	Bezproblémová	Bezproblémová	Bezproblémová

CYP3A4 – cytochrom P3A4; DOAC – přímá orální antikoagulanční, direct oral anticoagulants

Tab. 3. Khoranova skóre k určení rizika TEN u onkologických nemocných

Charakteristika pacienta	Rizikové skóre
Lokalizace malignity	
■ velmi vysoké riziko (žaludek, slinivka)	2
■ vysoké riziko (plíce, lymfomy, gynekologické nádory, močových měchýř, varlata)	1
Hodnota trombocytů (před chemoterapií) $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Hemoglobin < 100 g/L nebo užívání růstových faktorů erytropoezy (erytropoetin)	1
Počet leukocytů (před chemoterapií) $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Body mass index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

TEN – tromboembolická nemoc

Hodnocení: skóre ≥ 3 – vysoké riziko TEN; 1–2 – intermediární riziko TEN; 0 – nízké riziko TEN

Dostupné na: <https://www.mdcalc.com/khorana-risk-score-venous-thromboembolism-cancer-patients#evidence>

pacienti s malignitou ve vysokém riziku TEN (Khorana skóre ≥ 2) před zahájením nové systémové chemoterapie by měli dostávat farmakologickou tromboprofilaxi s použitím apixabanu, rivaroxabanu nebo LMWH, pokud nejsou signifikantní rizika krvácení a pokud (v případě užití DOAC) nehrozí lékové interakce. Úvaha o konkrétním způsobu léčby by měla být doprovázena diskuzí s pacientem o relativních výhodách a rizicích, ceně léku a délce profylaxe (8–9).

DOAC v léčbě TEN u nemocných s malignitou

Léčba warfarinem je u onkologických pacientů spojena s vyšším rizikem jak recidivy TEN, tak i závažného krvácení. Donedávna jsme se řídili pravidlem, že máme preferovat LMWH nejen v iniciální, ale i v dlouhodobé léčbě TEN u onkologických pacientů (13). Nevýhodou LMWH je samozřejmě nutnost denních subkutánních injekcí. Studie z reálné praxe ukazují, že značná část onkologických nemocných LMWH vynechá pro nežádoucí účinky (diskomfort či lokální bolestivost v místě vpichu, tvorba hematomů, alergické reakce, ev. závažnější komplikace). Možnost použít DOAC se tedy jeví jako komfortnější volba, donedávna jsme však neměli

data o účinnosti a bezpečnosti DOAC v léčbě TEN asociované s malignitou. Registrační studie DOAC v léčbě TEN prokázaly srovnatelnou účinnost a srovnatelný či lepší bezpečnostní profil DOAC oproti standardní léčbě (LMWH s převodem na warfarin), avšak zastoupení onkologických nemocných v těchto studiích bylo velmi nízké (3–9 %).

První data o přímém srovnání DOAC a LMWH (tj. léčebného standardu) v léčbě TEN asociované s malignitou přinesl rok 2018, kdy byly publikovány výsledky dvou studií III. fáze.

V mezinárodní studii *Hokusai VTE Cancer* (multicentrická randomizovaná otevřená studie se zaslepeným hodnocením „end-pointů“) bylo 1 046 pacientů randomizováno k léčbě dalteparinem nebo edoxabanem (14). Při souhrnném hodnocení recidivy TEN a závažného krvácení byl edoxaban „noninferiorní“ ve srovnání s dalteparinem (12,8 oproti 13,5 %, poměr rizik – hazard ratio HR 0,97; 95 % interval spolehlivosti – confidence interval CI 0,70–1,36). Recidiva TEN byla méně častá v edoxabanové skupině, avšak nikoli statisticky signifikantně (7,9 % oproti 12,3 %; HR 0,71; 95 % CI 0,48–1,06). Závažné krvácení se vyskytlo významně častěji při léčbě edoxabanem (6,9 % oproti 4,0 %, HR

1,77; 95 % CI 1,03–3,04). Rozdíl ve výskytu klinicky relevantního nezávažného krvácení byl nevýznamný. Subanalýza prokázala, že nárůst rizika závažného krvácení po edoxabanu ve srovnání s dalteparinem byl způsoben zejména vyšším výskytem krvácení z horní části gastrointestinálního traktu (GIT) u pacientů s nádory GIT léčených edoxabanem.

Britská studie *Select-D* (pilotní multicentrická randomizovaná otevřená studie) srovnávala rivaroxaban oproti dalteparinu u 402 pacientů (15). Kumulativní výskyt recidivy TEN byl významně nižší po rivaroxabanu než po dalteparinu (4 % oproti 11 %, HR 0,43; 95 % CI 0,19–0,99). Výskyt závažného krvácení byl v rivaroxabanové skupině nevýznamně zvýšen (6 % vs. 4 %, HR 1,83; 95 % CI 0,68–4,96). Nejvyšší riziko závažného krvácení po rivaroxabanu bylo pozorováno u nemocných s karcinomem žaludku či jícnu, následně v průběhu studie bylo tedy zastaveno zařazování pacientů s touto diagnózou. Pacienti léčení rivaroxabanem měli významně vyšší výskyt klinicky relevantního nezávažného krvácení z GIT či z urotraktu.

Výsledky obou výše uvedených studií byly následně shrnuty v metaanalýze (16). Ta potvrdila nižší riziko recidivy TEN u onkologických nemocných po šestiměsíční léčbě DOAC ve srovnání s LMWH (nesignifikantní), ale také vyšší riziko krvácení po DOAC oproti LMWH – signifikantně vyšší výskyt závažného krvácení a nesignifikantně zvýšený výskyt klinicky relevantního nezávažného krvácení. Nebyl zjištěn rozdíl v mortalitě. Léčba DOAC byla spojena s lepší compliance.

V roce 2019 byly publikovány výsledky studie *ADAM VTE* (multicentrická randomizovaná otevřená studie), v níž bylo 287 nemocných s aktivní malignitou a akutní TEN (včetně trombózy horní končetiny, splachnických a mozkových žil) randomizováno k léčbě dalteparinem či apixabanem (17). Jednalo se o studii IV. fáze s hlavním cílem ověřit hypotézu o významné redukci rizika závažného krvácení po apixabanu ve srovnání s dalteparinem. Výskyt krvácení byl nízký v obou skupinách (0 a 1,4 %) a výskyt recidivy TEN byl signifikantně snížen po apixabanu (0,7 % oproti 6,3 %, HR 0,099; 95 % CI 0,013–0,780).

Zatím poslední publikovanou byla studie *CARAVAGGIO* (multicentrická randomizovaná otevřená studie se zaslepeným hodnocením „end-pointů“), která porovnávala apixa-

Tab. 4. Studie DOAC v prevenci TEN u ambulantních pacientů s nově zahájenou systémovou chemoterapií, s hodnotou Khoranova skóre ≥ 2

	CASSINI (n = 841)	AVERT (n = 574)
Podávaná medikace	Rivaroxaban 10 mg denně vs. placebo, 180 dní	Apixaban 2,5 mg 2x denně vs. placebo, 180 dní
Zařazené malignity	Solidní nádory nebo lymfomy lokálně pokročilé nebo metastazující (Primární nádory mozku, známé metastázy mozku nebo hematologické malignity byly vyloučeny)	Malignity vyjma bazaliomu a spinaliomu, akutní leukémie nebo myeloproliferativních stavů
Primární výsledek	Proximální HŽT/PE (symptomatická nebo asymptomatická), symptomatická distální HŽT nebo žilní trombóza horních končetin, úmrtí na TEN	Proximální HŽT dolních nebo horních končetin/PE (symptomatická nebo asymptomatická), úmrtí na TEN
TEN	rivaroxaban 6 % placebo 8,8 %	apixaban 4,2 % placebo 10,2 %
Závažné krvácení při léčbě	rivaroxaban 2 % placebo 1 %	apixaban 2,1 % placebo 1,1 %
CRNMB	rivaroxaban 2,7 % placebo 2,0 %	apixaban 7,3 % placebo 5,5 %
Mortalita	rivaroxaban: 20 % placebo: 23,8 %	apixaban 12,2 % placebo 9,8 %

TEN – tromboembolická nemoc; vs – versus; HŽT – hluboká žilní trombóza; PE – plicní embolie, CRNMB – klinicky relevantní nezávažné krvácení (clinically relevant non-major bleeding)

ban s dalteparinem u 1155 nemocných (18). Recidiva TEN byla méně častá po apixabanu, statisticky však nevýznamně (5,6 % oproti 7,9 %, HR 0,63; 95 % CI 0,37–1,07). Výskyt závažného krvácení se významně nelišil ve skupině apixabanové oproti dalteparinové (3,8 % oproti 4,0 %, HR 0,82; 95 % CI 0,40–1,69). Do studie byl zařazen i významný počet nemocných s malignitou GIT (zhruba 1/3 zúčastněných), přičemž nebylo zjištěno vyšší riziko závažného krvácení po apixabanu ve srovnání s dal-

teparinem (1,9 % versus 1,7 %; HR 1,05; 95 % CI 0,44–2,50).

Podrobnější údaje o dosud publikovaných studiích porovnávajících DOAC oproti LMWH v léčbě TEN u onkologických nemocných přináší tabulka 5. Nedávno byla publikována metaanalýza těchto čtyř studií (19). U celkového počtu 2894 nemocných s TEN a malignitou bylo při léčbě DOAC ve srovnání s LMWH dosaženo významné redukce rizika recidivy TEN (5,2 % oproti 8,2 %; relativní riziko RR 0,62; 95 % CI 0,43–0,91).

Rozdíl ve výskytu závažného krvácení byl nesignifikanční (4,3 % po DOAC a 3,3 % po LMWH, RR 1,31; 95 % CI 0,83–2,08).

Uvedené klinické studie jistě přinesly cenné důkazy a budou znamenat rozšíření terapeutických možností u TEN asociované s malignitou. Pro některá onkologická onemocnění však stále není dostatek dat, neboť jejich zastoupení ve studiích porovnávajících DOAC s LMWH bylo velmi malé – např. hematologická onemocnění, mozkové nádory, melanom, neuroendokrinní tumory.

Nové výsledky podnítily tvorbu nových doporučení. Odborné společnosti zahrnuly DOAC (resp. edoxaban a rivaroxaban, pro něž byla v době vzniku těchto doporučení již dostupná data) jako alternativu v léčbě TEN u selektovaných onkologických pacientů. Lze opět zmínit nedávná doporučení ASCO a ITAC (8–9).

V nich se uvádí:

- V iniciační léčbě TEN asociované s malignitou lze užít LMWH, UFH, fondaparinux či rivaroxaban, je zdůrazněna preference LMWH.
- Pro následnou léčbu se doporučuje LMWH, edoxaban či rivaroxaban po dobu alespoň 6 měsíců. Je však nutno vzít v úvahu riziko slizničního krvácení a lékových interakcí u DOAC.
- DOAC, tj. rivaroxaban (v iniciační i následné léčbě) či edoxaban (v následné léčbě,

Tab. 5. Randomizované studie porovnávající DOAC a LMWH v léčbě TEN asociované s malignitou

Název studie	Hokusai VTE Cancer n = 1046	Select-D n = 402	ADAM VTE n = 287	CARAVAGGIO n = 1155
Medikace	Edoxaban 60 mg denně* (po prvních 5 dnech LMWH) vs. dalteparin**	Rivaroxaban 15 mg 2x denně po 3 týdny, poté 20 mg 1x denně vs. dalteparin**	Apixaban 10 mg 2x denně po 7 dní, poté 5 mg 2x denně vs. dalteparin**	Apixaban 10 mg 2x denně po 7 dní, poté 5 mg 2x denně vs. dalteparin**
Délka léčby	6–12 měsíců	6 měsíců	6 měsíců	6 měsíců
Zařazovací kritéria	akutní symptomatická či incidentální proximální HŽT na DK, akutní symptomatická PE či incidentální PE (segmentálně či výše)	symptomatická proximální HŽT na DK, symptomatická či incidentální PE	akutní HŽT na DK či HK, trombóza splachnických či mozkových žil, PE	akutní symptomatická či incidentální proximální HŽT na DK, akutní symptomatická PE či incidentální PE (segmentálně či výše)
Primární výsledek	kombinace recidivy TEN a závažného krvácení	recidiva TEN	závažné krvácení	recidiva TEN
Recidiva TEN (studijní medikace vs dalteparin)	7,9 % vs. 12,3 % HR 0,71; 95 % CI 0,48–1,06	4 % vs. 11 % HR 0,43; 95 % CI 0,19–0,99	0,7 % vs. 6,3 % HR 0,099; 95 % CI 0,013–0,780	5,6 % vs. 7,9 % HR 0,63; 95 % CI 0,37–1,07
Závažné krvácení	6,9 % vs. 4,0 % HR 1,77; 95 % CI 1,03–3,04	6 % vs. 4 % HR 1,83; 95 % CI 0,68–4,96	0,0 % vs. 1,4 % HR nehodnotitelné	3,8 % vs. 4,0 % HR 0,82; 95 % CI 0,40–1,69
CRNMB	14,6 % vs. 11,1 % HR 1,38; 95 % CI 0,98–1,94	13 % vs. 4 % HR 3,76; 95 % CI 1,63–8,69	6,2 % vs. 6,3 % HR 0,931; 95 % CI 0,43–2,02	9 % vs. 6 % HR 1,42; 95 % CI 0,88–2,30
Mortalita	39,5 % vs. 36,6 % HR 1,12; 95 % CI 0,92–1,37	25 % vs. 30 % n. r.	16 % vs. 11 % HR 1,40; 95 % CI 0,82–2,43	23,4 % vs. 26,4 % HR 0,82; 95 % CI 0,62–1,09

DOAC – přímá orální antikoagulancia (direct oral anticoagulants); LMWH – nízkomolekulární heparin (low-molecular-weight heparin); TEN – tromboembolická nemoc; vs – versus; HŽT – hluboká žilní trombóza; DK – dolní končetina; PE – plicní embolie; HK – horní končetina; HR – poměr rizik (hazard ratio); CI – interval spolehlivosti (confidence interval); CRNMB – klinicky relevantní nezávažné krvácení (clinically relevant non-major bleeding); n. r. – not reported

*Dávka edoxabanu byla redukována na 30 mg denně v případě hodnoty kreatininové clearance < 50 ml/min, váhy < 60 kg či současného užívání silných inhibitorů glykoproteinu P

**dalteparin 200 IU/kg 1x denně po dobu 1 měsíce, poté 150 IU/kg 1x denně

resp. po úvodní minimálně pětidenní léčbě LMWH) mohou být použita, pokud pacient nemá vysoké riziko krvácení z GIT či z urogenitálního traktu a nemá kreatininovou clearance < 30 ml/min.

- U selektovaných nemocných s vysokým rizikem recidivy TEN lze zvážit extenzi antikoagulační léčby nad 6 měsíců s použitím LMWH, DOAC, event. antagonistů vitamínu K (warfarinu). Extenze léčby je vhodná, trvá-li aktivita onkologického onemocnění (např. metastatický proces), nebo trvá-li protinádorová léčba, přičemž je nutné provádět pravidelné přehodnocení antikoagulační léčby co do poměru riziko/benefit.

Lze předpokládat, že v další aktualizaci doporučení bude uveden rovněž apixaban.

Data pro extenzi antikoagulační léčby nad 6 měsíců poskytla nedávno publikovaná dodatečná analýza studie *Hokusai VTE Cancer*. Ta se zaměřila jen na pacienty, kteří v této studii pokračovali ve studijní medikaci déle než 6 měsíců, a hodnotila výskyt recidivy TEN a závažného krvácení (jako kombinovaný primární výsledek) během sledování od 6. do 12. měsíce. Výskyt recidivy TEN i závažného krvácení byl velmi nízký a srovnatelný v obou skupinách (kombinovaný primární výsledek 2,4% u edoxabanu a 2,2% u dalteparinu; poměr šancí HR 1,05; 95% interval spolehlivosti CI 0,36–3,05). Tyto výsledky tedy potvrzují, že u onkologických pacientů s TEN je extendovaná antikoagulační léčba edoxabanem stejně účinná a bezpečná jako dalteparinem (20).

Užití DOAC u nemocných s malignitou – speciální situace

Nádory s vysokým rizikem krvácení

Riziko krvácení po DOAC hrozí zejména u kolorektálních, gastroesofageálních a zřejmě také urogenitálních tumorů. Dalším rizikovým faktorem pro slizniční krvácení je též přítomnost nefrostomie, slizničních abnormalit GIT (gastroduodenální vřed, gastritis, colitis, esofagitis). V těchto případech má být první volbou LMWH.

Fragilní pacienti

Uvedené studie s DOAC zahrnovaly pouze pacienty s hodnotou tzv. Eastern Cooperative

Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤ 2 body (jednoduché skóre k odhadu funkčního stavu pacienta, resp. jeho schopnosti tolerovat léčbu závažného onemocnění, speciálně chemoterapii) (21). Je proto možné, že závěry z těchto studií nelze vztáhnout na fragilní pacienty, resp. pacienty s horším výsledkem ECOG skóre.

Trombocytopenie

Trombocytopenie je u onkologických nemocných častá a komplikuje léčbu TEN.

- Je-li počet trombocytů nad $50 \times 10^9/l$, lze použít LMWH či DOAC v plné dávce.
- Při trombocytopenii v intervalu $25–50 \times 10^9/l$ se nabízejí 2 strategie dle rizika progresu TEN
 - substituce destiček k dosažení a udržení počtu nad $40–50 \times 10^9/l$ a plná antikoagulační léčba LMWH, event. UFH (akutní fáze TEN, tj. do 30 dní od diagnózy, symptomatická plicní embolie, proximální hluboká žilní trombóza)
 - redukováná (poloviční či profylaktická) dávka LMWH (distální HŽT, incidentální subsegmentální plicní embolie, subakutní fáze TEN)
- V případě poklesu počtu trombocytů pod $25 \times 10^9/l$ se doporučuje antikoagulační léčbu přechodně vynechat a u selektovaných pacientů zvážit zavedení kaválního filtru.

Nejsou k dispozici žádná jasná doporučení k užití DOAC u těžké trombocytopenie.

Lékové interakce

Antikoagulační aktivita DOAC může být výrazně ovlivněna současným podáváním inhibitorů či induktorů jednak transportního glykoproteinu P, uplatňujícího se při absorpci DOAC, jednak izoenzymu cytochromu P450 – CYP3A4, zapojeného do metabolismu rivaroxabanu a apixabanu. Ve výše citovaných klinických studiích bylo užívání silných inhibitorů či induktorů CYP3A4 nebo Pgp vylučovacím kritériem.

Riziko interakcí s DOAC hrozí jak u některých protinádorových léků (např. paclitaxel, doxorubicin, vinblastin některé inhibitory tyrosinkinázy, bicalutamid, enzalutamid, abirateron aj.), tak i u podpůrné léčby (např. dexametazon, prednison, azolová antimykotika aj.).

Nejsou k dispozici data o případném klinickém dopadu těchto interakcí, ale doporučuje se v případě výrazného rizika interakce preferovat LMWH.

Nauzea a zvracení

Biologická dostupnost DOAC je v případě těchto komplikací samozřejmě alterována, doporučuje se optimalizovat antiemetickou terapii a přechodně nahradit DOAC aplikací LMWH.

Anatomické změny GIT

U onkologických pacientů jsou někdy indikovány operace na GIT, z nichž některé mohou ovlivnit absorpci DOAC. Záleží na tom, v jaké části GIT je konkrétní DOAC vstřebáváno – biologická dostupnost rivaroxabanu a edoxabanu je pravděpodobně redukována po gastrektomii, u apixabanu toto hrozí po kolektomii. Studie specializované na tento problém však nebyly provedeny.

Trombóza centrálního žilního katetru

Doporučuje se ponechat katetr zavedený, je-li funkční. Antikoagulační léčba je odborníky navrhována na 3 měsíce, přičemž však data o DOAC v této situaci jsou velmi limitovaná.

Recidiva TEN i přes antikoagulační léčbu

Dojde-li k recidivě TEN při léčbě LMWH, doporučuje se buď zvýšení dávky LMWH o 20–25% nebo přechod na DOAC. Naopak, pokud recidiva nastala během léčby DOAC, je vhodný přechod na LMWH. Konečně, v případě recidivy při warfarinizaci přichází v úvahu záměna za LMWH či DOAC (22).

Závěr

Antikoagulační léčba u nemocných s malignitou je komplikovanější než u pacientů neonkologických. Je třeba ještě pečlivěji zvážit poměr rizika a prospěchu z terapie. DOAC znamenají slibné rozšíření možností prevence a léčby TEN v onkologii, avšak jsou vhodná jen pro selektované pacienty. Důležitý je interdisciplinární přístup, pečlivá edukace se zapojením pacienta do rozhodování a jeho pravidelné pečlivé sledování (7).

LITERATURA

1. ETHA (The European Thrombosis and Haemostasis Alliance). Saving Lives of Cancer Patients by Addressing Cancer-Associated Thrombosis. <https://etha.eu/news-and-events/saving-lives-of-cancer-patients-by-addressing-cancer-associated-thrombosis/>
2. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2017; 117(1): 57–65.
3. Lyman GH, Eckert L, Wang Y, et al. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis. *Oncologist.* 2013; 18(12): 1321–1329.
4. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100(10): 3484–3488.
5. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The History and Historical Treatments of Deep Vein Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2013 Mar; 11(3): 402–11.
6. Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T et al. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulanty (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitr Lek* 2015; 61(6): 537–546.
7. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med.* 2014; 275(1): 1–11.
8. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020; 38(5): 496–520.
9. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10): e566–e581.
10. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008; 111(10): 4902–4907.
11. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380: 720–728.
12. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380: 711–719.
13. Halámková J, Miroslav Penka M. Aktuální doporučení pro prevenci a terapii venózní trombembolické nemoci u onkologicky nemocných. *Klin Onkol* 2017; 30(2): 100–105.
14. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 615–24.
15. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36(20): 2017–23.
16. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019; 173: 158–163.
17. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(2): 411–421.
18. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(17): 1599–1607.
19. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [published online ahead of print, 2020 May 4]. *Thromb Haemost.* 2020; 10. 1055/s-0040–1712098.
20. Di Nisio M, van Es N, Carrier M, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(11): 1866–1874.
21. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649–655.
22. Moik F, Pabinger I, Ay C. How I treat cancer-associated thrombosis. *ESMO Open* 2020; 5: e000610. doi: 10.1136/esmo-open-2019-0.

Nenechte si ujít **aktuální informace** o možnostech vzdělávání lékařů, lékárníků a dalších odborníků ve zdravotnictví

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

SLEDUJTE NÁS NA SOCIÁLNÍCH SÍTÍCH



<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>
@SolenMedicalEducation



[@MedicalSolen">https://twitter.com/MedicalSolen](https://twitter.com/MedicalSolen)
@MedicalSolen



Možnosti precizní medicíny v klinické praxi onkologa

Stanislav John

Ústav lékařské biologie a genetiky, LF UK v Hradci Králové

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Náročnost onkologické léčby vede ke snaze o její vysokou individualizaci a racionální využívání. Pokročilé molekulární analýzy nádorové i nenádorové tkáně se přitom využívají stále častěji a měly by nám pomoci této individualizace dosáhnout. Zejména s ohledem na nově zaváděné léčivé prostředky v podobě cílené léčby a imunoterapie jsou některé druhy molekulárních testů přímo vyžadovány. Někdy můžeme testovat i nad rámec běžných povinností a přinést další varianty do léčebného algoritmu onkologického pacienta. Jaké jsou tedy možnosti molekulárních analýz v ambulancích klinických onkologů v České republice?

Klíčová slova: precizní onkologie, cílená léčba, prediktivní vyšetření, sekvenování.

Options of precision medicine in clinical oncological practice

The complexity of oncological treatment has resulted in an effort towards high individualization and rational use. Indeed, advanced molecular analyses of tumour and non-tumour tissues are being used more increasingly and should help us achieve this individualization. Particularly in terms of newly introduced medicinal products in the form of targeted (biological) therapy and immunotherapy, some types of molecular test are even required. Sometimes, we can perform testing above and beyond our normal obligations and bring additional variants in the treatment algorithm of a cancer patient. So, what are the options of molecular analyses in clinical oncological practice in the Czech Republic

Key words: precision oncology, targeted therapy, predictive testing, sequencing.

Úvod

Poznání molekulární podstaty obrovské heterogenity tumorů je zásadní k upřesnění diagnózy, prognózy a individualizaci terapie a formuje tak koncept precizní onkologie jako takové. Přechod lidského genomu a jeho následná analýza ruku v ruce s rozvojem pokročilých a často multiparalelních sekvenčních metod nové generace (NGS) nám v tomto snažení pomáhá a zpřesňuje tradiční morfologické a imunohistochemické techniky. K posunu od sledování změn na úrovni proteinů směrem k testování a určení významu DNA se dále přidávají i epigenetické změny DNA či zkoumání malých nekódujících molekul RNA. Opravdovou

výzvu však představuje rozluštění a pochopení všech jejich vzájemných interakcí.

Vzhledem k propojení základního výzkumu s farmaceutickým průmyslem a následnou onkologickou léčbou se rychlost, ale též nároky na molekulární diagnostiku, neuvěřitelně zvýšily. S tím kupříkladu neoddelitelně souvisí i zlevňování masově používaných analytických metod, jako právě NGS, variací polymerázové řetězové reakce, čipů a jiných. Společným rysem pokročilých metod k detekci molekulárních změn je rychlost vyšetřování velkého množství vzorků a/nebo velkého množství cílových sekvencí (mutací) najednou, stejně tak epigenetických změn (např. metylace) nebo celogenomového sekvenování.

Povinné testování

Uplynulo již 22 let od schválení použití trastuzumabu v léčbě pokročilého tumoru prsu. Jednalo se o první indikaci, která byla vázána na specifický molekulární test nádorové tkáně, v tomto případě zvýšenou expresi *HER2* genu (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) (1). Trastuzumab získal obdobné schválení při terapii tumorů žaludku a zkoumá se jeho použití i u jiných typů nádorů s vysokou expresí genu *HER2* (2, 3). Hledání dalších molekulárních markerů účinnosti léčby vyústilo v povinné či doporučené testování i u jiných diagnóz. V současné době se nově schvalovaná protinádorová terapie většinou vůbec neobejde bez patřičné-

ho molekulárního testu, k němuž by se vázalo její použití.

V ČR je relevance testů nádorové tkáně spjata pouze s akreditovanými laboratořemi, v indikovaných případech je plně hrazeno plátcem péče. Další způsobem je testování nad běžný rámec, případně využití akademických studií a dalších sponzorovaných programů. Poslední možností je komerčním testováním.

Mezi nepodkořitelné minimum v klinické praxi se dostalo vyšetření výše jmenovaného genu/proteinu HER2 (v prvním stupni imunohistochemicky, dále dle výsledku *in situ* hybridizace) tumorů prsu a též žaludku před indikací anti-HER2 léčby. Též u triple-negativního tumoru prsu musí být vyšetřena pozitivita PD-L1 před použitím imunoterapie. U nemalobuněčného plicního karcinomu by se měly vyšetřovat aktivační mutace *EGFR* (Epidermal Growth Factor Receptor) s určitou možností využití i tekutých biopsií; fúze ROS (ROS Proto-oncogene 1) a přestavby *ALK* (Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase) při zvažované léčbě tyrozinkinázovými inhibitory či imunohistochemické vyšetření PD-L1 (Programmed Death-ligand 1) před eventuální imunoterapií v první linii léčby. Dále u kolorektálního karcinomu (CRC) se zjišťují aktivační mutace *KRAS* (Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) a *NRAS* (Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog) před léčbou EGFR inhibitory. Maligní melanomy jsou testovány na přítomnost mutace V600E genu *BRAF* (MURINE SARCOMA VIRAL V-RAF ONCOGENE HOMOLOG B1) před použitím BRAF inhibitorů. Došetření přítomnosti somatické či zárodečné mutace *BRCA1* a 2 (Breast Cancer Type 1/2 Susceptibility Protein) je nutné u tumorů vaječníku před léčbou inhibitory PARP (Poly-ADP-ribose Polymerase).

Molekulární analýzy nad rámec běžné klinické praxe

Řada molekulárních vyšetření je doporučována buď k upřesnění diagnózy, prognózy nebo rozšíření léčby nad garantované možnosti.

Patří k nim vyšetření genové amplifikace *CCND1* (Cyclin D1) u hormonálně dependentních tumorů prsu k preferenční léčbě inhibitory aromatázy, amplifikace genu *TOP2A* u HER2 pozitivních tumorů prsu před léčbou antracykliny a trastuzumabem (prokázaná odpověď) (4, 5). Vyšetření mutace V600E genu *BRAF* kolorektálního karcinomu je negativně prognostické a nejspíše i nega-

tivně prediktivní pro léčbu chemoterapií, na jejím základě je ale možné zažádat plátce o úhradu kombinované léčby EGFR inhibitory + BRAF inhibitory (6). Mikrosatelitová nestabilita (MSI) či proteinová mismatch-repair insuficience MMR nám pomáhá nejen s určením nulového benefitu adjuvantní chemoterapie na bázi 5FU u stadia II, ale též bychom měli u takovýchto pacientů s generalizovaným CRC zvážit imunoterapii (pembrolizumab, nivolumab; vázáno opět na žádost o schválení úhrady) (7, 8). Dalšími kandidáty na specifické vyšetření, které může mít důsledky v odpovídající léčbě malé podskupiny pacientů s metastatickým CRC, je amplifikace *HER2* (9). Stejně jako u kolorektálního karcinomu je pro BRAF mutované pacienty s neskvamózním tumorem plicí následně možné žádat o úhradu kombinované léčby BRAF inhibitory tentokrát ale s MEK inhibitory. Před léčbou gastrointestinálních stromálních tumorů (GIST) se doporučuje doplnit mutační profil genu *c-KIT* (V-Kit Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog) a *PDGFRA* (Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha), které mají v tomto případě prediktivní význam pro léčbu imatinibem (10). Zárodečná nebo somatická mutace tumor-supresorových genů *BRCA1/2* se až v 5 % vyskytuje u pacientů s pankreatickým duktálním adenokarcinomem. Vzhledem k velmi špatné prognóze a malé účinnosti standardní chemoterapie může léčba PARP inhibitory (olaparib) přinést další benefit (11). Souhlas s testováním somatických mutací u těchto pacientů byl recentně vydán po dohodě mezi Českou onkologickou společností, Společností českých patologů a Všeobecnou zdravotní pojišťovnou.

Některé molekulární znaky mohou mít prediktivní význam napříč různými typy nádorů. Patří k nim fúze genu *NTRK* (Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase) před léčbou příslušnými inhibitory (v ČR se jedná o larotrectinib; specifický léčebný program byl právě ukončen a entrectinib, specifický léčebný program probíhá). V největší míře by se měla fúze *NTRK* vyskytovat u karcinomu slinných žláz či sekrečního adenokarcinomu prsu, ale prokázán byl i u dalších solidních nádorů (12).

Obdobně léčba imunoterapií (nivolumab, pembrolizumab) u jiných než indikovaných diagnóz dle patřičné vyhlášky, by měla být účinnější při prokázané MSI či MMR insuficienci, dále též pomáhá vyšetření celkové mutační nálože nádoru (TMB) (13).

Tumor-specifické polygenní testy můžeme využít k určení rizika rekurence příslušného nádoru a naplánovat dle tohoto výsledku i adekvátně radikální léčbu. Týká se to zejména tumorů prsu, kde testy OncotypeDx a MammaPrint prokázaly benefit i v prospektivních studiích (14, 15). Indikace je zatím omezena pro rozhodnutí o adjuvantní léčbě hormon-pozitivních tumorů po splnění dalších dílčích podmínek, případně se žádá o úhradu testu plátcem péče.

Genetické testování

Výzkum nenádorové („zdravé“) tkáně z hlediska možných predispozic ke vzniku tumorů představuje další cestu ke zlepšení výsledků (ne) onkologické péče a léčby. Hereditární nádorové syndromy zahrnují oproti sporadickému výskytu jen malou část populace onkologických pacientů, avšak zastoupení se liší mezi jednotlivými diagnózami. Klinicky jsou hereditární nádorové syndromy kromě rodinného výskytu charakterizovány dřívějším vznikem nádorů či duplicitními až multiplicitními tumory. Včasně odhalení nádorové predispozice a vyjádření reálného rizika ke vzniku tumoru dovoluje potom takové jedince dále důkladněji sledovat a případně přistoupit i k některým preventivním opatřením (mastektomie, hysterektomie, kolektomie).

Veškeré molekulární analýzy včetně sdělení výsledků pokrevním příbuzným jsou ale možné pouze se souhlasem konkrétní osoby.

Genetické vyšetření se zaměřuje v první době na anamnézu probanda, historii nádorových onemocnění v rodině a dále na jeho osobní anamnézu. Z tohoto pohovoru a dostupných klinických dat je vyjádřeno riziko a eventuálně přistoupeno k molekulární analýze – většinou bílých krvinek. Nevýšetřují se jednotlivé mutace samostatně, ale jsou vytvořeny celé analytické panely, které nejlépe odpovídají zastoupení mutací v dané populaci. V České republice tomu odpovídá panel CZE CANCA (CZEch CANcer paNel for Clinical Application) obsahující přes 200 genů spojených s predispozicí k nádorovému onemocnění (16).

Některé hereditární syndromy jsou podmíněny polygenně, a proto nelze v řadě případů riziko zdravým jedincům vyjádřit (17).

Komerční testování

Stejně jako při standardním genetickém či genomickém testování se ke komerčním testům více využívají celé panely genů než jejich

jednotlivé mutace. Toto řešení je velmi efektivní a vzhledem k vyšší dostupnosti moderního přístrojového vybavení se vyplatí časově, ekonomicky a též tím maximálně využijeme často omezené množství nádorové tkáně.

I v podmínkách České republiky se dá využít komerčního testování. Tato vyšetření jsou nabízena různými subjekty, často v návaznosti na další výzkum. Jedná se o testy, které může využít i sám pacient a test si objednat. Existuje zde ale riziko, že nabízená schémata testování molekulárních změn budou obsahovat geny, u kterých není přínos dostatečně prokázán s odpovídajícími důsledky pro pacienta.

Prvními projekty, které prokázaly svoji účinnost napříč celému spektru solidních tumorů byly FoundationOne CDx a MSK-IMPACT (18, 19). Oba testy jsou schváleny americkým hlavním regulátorem FDA (Food and Drug Administration). První jmenovaný je dostupný i v České republice, hodnotí více než 300 různých genů z parafinových bločků nádorové tkáně a dokáže stanovit MSI a TMB. Dále lze využít službu Foundation One Liquid, která využívá zatím menší diagnostický panel, ale toto vyšetření se provádí

z periferní krve pacienta při nemožnosti zajištění dostatečného množství nádorové tkáně. Poslední službou je Foundation One Heme, která je vhodná zejména pro hematologické malignity a sarkomy. Součástí zprávy je vždy popis nalezených molekulárních změn s návrhem terapie či dostupného vhodného klinického hodnocení.

Indikace genomických testů nad rámec běžné péče

Rozhodnutí o genomickém testování nad rámec běžné péče je většinou v gesci ošetřujícího onkologa. Na širší možnosti molekulární diagnostiky s navazující onkologickou léčbou reagovala řada větších zdravotnických zařízení ustanovením celých poradních týmů, tzv. molekulárních tumour boards. V těchto týmech by měl být zastoupen kromě zmíněného onkologa též klinický genetik, patolog, molekulární patolog nebo biolog. Jejich úkolem je správná indikace genomických vyšetření tumorů a následná léčba pacientů podle zjištěných výsledků. Například odlišení klíčových „driver“ mutací od méně důležitých „passenger“ mutací, u kterých by bylo použití specifické léčby neúčinné.

Bohužel, stále nelze takto komplexně testovat všechny pacienty, mezinárodní zkušenosti doporučují vyšetřovat vzácnější typy nádorů, nádory neznámého primárního zdroje či pacienty v dobrém stavu nereagujícími na standardní onkologickou léčbu (20).

Závěr

Molekulární analýzy tumorů a indikace příslušné individualizované terapie jsou bez diskuse budoucností celé onkologie. Na tento trend reagují i zadavatelé klinických hodnocení, ve větším míře se objevují studie léčivých přípravků pro více typu tumorů, najednou charakterizovaných určitou molekulární změnou (tzv. basket studie). Genomické a genetické testování představuje v současné době nejvyšší stupeň v cestě za precizní onkologií.

* dostupnost testování, možnosti různých laboratoří i úhrady léčivých přípravků se mohou rychle měnit

*Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906)
a Podpořeno programem PROGRES Q40/2.*

LITERATURA

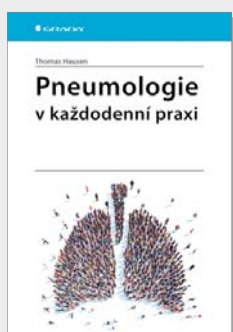
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 2001; 344(11): 783–792.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 376(9742): 687–697.
- Cruz E, Kayser V. Monoclonal antibody therapy of solid tumors: clinical limitations and novel strategies to enhance treatment efficacy. *Biologics*, 2019; 13: 33–51.
- Fountzilas G, Dafni U, Bobos M, Kotoula V, et al. Evaluation of the prognostic role of centromere 17 gain and HER2/topoisomerase II alpha gene status and protein expression in patients with breast cancer treated with anthracycline-containing adjuvant chemotherapy: pooled analysis of two Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) phase III trials. *BMC Cancer*, 2013; 13: 163.
- Mills JN, Rutkovsky AC, Giordano A. Mechanisms of resistance in estrogen receptor positive breast cancer: overcoming resistance to tamoxifen/aromatase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*, 2018; 41: 59–65.
- Ducruex M, Chamseddine A, Laurent-Puig P, Smolenski C, et al. Molecular targeted therapy of BRAF-mutant colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*, 2019; 11: 1758835919856494.
- Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret GY, et al. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2009; 45(10): 1890–1896.
- Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019; 16(6): 361–375.

- Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, Hurwitz, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2018; 29(5): 1108–1119.
- Oppelt P J, Hirbe AC, Van Tine BA. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): point mutations matter in management, a review. *J Gastrointest Oncol*, 2017; 8(3): 466–473.
- Zhu H, Wei M, Xu J, Hua J, et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications. *Mol Cancer*, 2020; 19(1): 49.
- Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018; 15(12): 731–747.
- Pham TV, Boichard A, Goodman A, Riviere P, et al. Role of ultraviolet mutational signature versus tumor mutation burden in predicting response to immunotherapy. *Mol Oncol*, 2020; 14(8): 1680–1694.
- Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, et al. 70-Genes Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016; 375(8): 717–729.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Genes Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2018; 379(2): 111–121.
- Soukupova J, Zemankova P, Lhotova K, Janatova M, et al. Validation of CZECA (CZEch Cancer panel for Clinical Application) for targeted NGS-based analysis of hereditary cancer syndromes. *PLoS One*, 2018; 13(4): e0195761.
- Laduca H, Stuenkel AJ, Dolinsky JS, Keiles S, et al. Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients. *Genet Med*, 2014; 16(11): 830–837.
- Dhir M, Choudry HA, Holtzman MP, Pingpank JF, et al. Impact of genomic profiling on the treatment and outcomes of patients with advanced gastrointestinal malignancies. *Cancer Med*, 2017; 6(1): 195–206.

- Cheng DT, Prasad M, Chekaluk Y, Benayed R, et al. Comprehensive detection of germline variants by MSK-IMPACT, a clinical diagnostic platform for solid tumor molecular oncology and concurrent cancer predisposition testing. *BMC Med Genomics*, 2017; 10(1): 33.
- Kurnit KC, Dumbrava EE, Litzenburger B, Khotskaya YB, et al. Precision Oncology Decision Support: Current Approaches and Strategies for the Future. *Clin Cancer Res*, 2018; 24(12): 2719–2731.
- Modrá kniha České onkologické společnosti. Edition ed.: Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, www.mou.cz, 2020. ISBN 978–80–86793–49–8.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 376(9742): 687–697.
- Cardoso F, Van't veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, et al. 70-Genes Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016; 375(8): 717–729.
- Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018; 15(12): 731–747.
- Cruz E, Kayser V. Monoclonal antibody therapy of solid tumors: clinical limitations and novel strategies to enhance treatment efficacy. *Biologics*, 2019; 13: 33–51.
- Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret GY, et al. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2009; 45(10): 1890–1896.
- Dhir M, Choudry HA, Holtzman MP, Pingpank JF, et al. Impact of genomic profiling on the treatment and outcomes of patients with advanced gastrointestinal malignancies. *Cancer Med*, 2017; 6(1): 195–206.

28. Ducreux M, Chamseddine A, Laurent-Puig P, Smolenski C, et al. Molecular targeted therapy of BRAF-mutant colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*, 2019; 11: 1758835919856494.
29. Fountzilas G, Dafni U, Bobos M, Kotoula V, et al. Evaluation of the prognostic role of centromere 17 gain and HER2/topoisomerase II alpha gene status and protein expression in patients with breast cancer treated with anthracycline-containing adjuvant chemotherapy: pooled analysis of two Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) phase III trials. *BMC Cancer*, 2013; 13: 163.
30. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019; 16(6): 361–375.
31. Cheng DT, Prasad M, Chekaluk Y, Benayed R, et al. Comprehensive detection of germline variants by MSK-IMPACT, a clinical diagnostic platform for solid tumor molecular oncology and concurrent cancer predisposition testing. *BMC Med Genomics*, 2017; 10(1): 33.
32. Kurnit KC, Dumbrava EE, Litzenburger B, Khotskaya YB, et al. Precision Oncology Decision Support: Current Approaches and Strategies for the Future. *Clin Cancer Res*, 2018; 24(12): 2719–2731.
33. Laduca H, Stuenkel AJ, Dolinsky JS, Keiles S, et al. Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients. *Genet Med*, 2014; 16(11): 830–837.
34. Mills JN, Rutkovsky AC, Giordano A. Mechanisms of resistance in estrogen receptor positive breast cancer: overcoming resistance to tamoxifen/aromatase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*, 2018; 41: 59–65.
35. Oppelt PJ, Hirbe AC, Van Tine BA. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): point mutations matter in management, a review. *J Gastrointest Oncol*, 2017; 8(3): 466–473.
36. Pham TV, Boichard A, Goodman A, Riviere P, et al. Role of ultraviolet mutational signature versus tumor mutation burden in predicting response to immunotherapy. *Mol Oncol*, 2020; 14(8): 1680–1694.
37. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, Hurwitz HI, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2018; 29(5): 1108–1119.
38. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 2001; 344(11): 783–792.
39. Soukupova J, Zemankova P, Lhotova K, Janatova M, et al. Validation of CZECA (CZEch CAncer paNel for Clinical Application) for targeted NGS-based analysis of hereditary cancer syndromes. *PLoS One*, 2018; 13(4): e0195761.
40. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2018; 379(2): 111–121.
41. Zhu H, Wei M, Xu J, Hua J, et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications. *Mol Cancer*, 2020; 19(1): 49.

KNIŽNÍ NOVINKY



PNEUMOLOGIE V KAŽDODENNÍ PRAXI

Hausen Thomas

Kniha je vhodná pro všechny lékařské praxe, kde se lékař každodenně setkává u svých pacientů s onemocněním dýchacích cest.

V knize jsou popsány akutní i chronické formy nemocí dýchacích cest, jejich diagnostika a léčebné postupy, které se mění podle věku nemocného.

Stručná a přehledná kniha obsahuje mnoho tabulek a grafů, výsledky spirometrických vyšetření a více než 90 stručných didaktických kazuistik.

www.grada.cz

Grada Publishing, a. s., U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, tel.: 220 386 511, 512, 603/26 20 18, www.grada.cz



SPECIÁLNÍ ONKOLOGIE

2. vydání

Tomáš Büchler a kolektiv

Druhé aktualizované vydání úspěšné publikace. Tato přehledná a dokonale moderní učebnice je určena jak pro přípravu ke zkouškám, tak pro každodenní onkologickou praxi. Kolektiv autorů z několika komplexních onkologických center České republiky, vedený doc. MUDr. Tomášem Büchlerem, Ph.D., zpracoval naprostou většinu onkologických diagnóz, a to s důrazem na rychlou orientaci. Stručně je vždy uvedena epidemiologie, symptomatologie, etiopatogeneze, diagnostika a diferenciální diagnóza, klinická stadia podle TNM klasifikace, průběh a prognóza. Velmi pečlivě je zpracována terapie, a to jak farmakoterapie (od klasické chemoterapie až po cílenou a biologickou léčbu či imunoterapii), tak radioterapie či léčba izotopy. Právě oddíly věnované terapii jsou ve druhém vydání předmětem významné aktualizace.

Maxdorf 2020, edice Jessenius, Cena: 695 Kč, 296 str., barevné ilustrace, Formát: 154 x 230 mm, pevná (V8)

ISBN: 978-80-7345-651-1

Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

tel.: 241 011 681–9, fax: 241 710 245, www.maxdorf.cz, e-mail: info@maxdorf.cz

Novinky v léčbě karcinomu štítné žlázy – pohled endokrinologa

Petr Vlček

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Karcinom štítné žlázy patří k vzácným nádorům, vyskytuje se asi u 1 % populace. Léčba DTC vyžaduje multidisciplinární přístup zahrnující těsnou spolupráci endokrinologa, chirurga, patologa, specialisty pro nukleární medicínu a onkologa. DTC se léčí chirurgicky, radioaktivním jodem (RAI) a supresní hormonální léčbou levothyroxinem. Většina pacientů s DTC má velmi dobrou prognózu. Pokud se však stane DTC vůči radiojodu refrakterní, pak je prognóza špatná. V posledních letech se výrazně začaly uplatňovat poznatky z genetiky v cílené systémové léčbě v klinické praxi a možnost ovlivnit průběh nemoci u RAI-refrakterních pacientů pomocí inhibitorů tyrosinkináz (TKI): sorafenibu a lenvatinibu u DTC a kabozantinibu a vandetanibu MTC. Multidisciplinární tým řeší otázku včasného načasování zahájení léčby TKI, posuzuje rychlost progresu onemocnění a zda již nádor dosáhl inflekčního bodu: došlo ke zdvojnásobení velikosti měřeného ložiska v průběhu 1 roku, kdy je třeba již okamžitě zahájit systémovou léčbu. V současné době máme v ČR 6 center pro léčbu lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu štítné žlázy pomocí TKI, na která se lze obrátit k poskytnutí komplexní péče o tyto nemocné.

Klíčová slova: radiojod, RAI-refrakterní karcinomy štítné žlázy, tyrozinkinázové inhibitory, multidisciplinární péče, inflekční bod.

News in the treatment of thyroid cancer – view of an endocrinologist

Thyroid cancer is a rare tumor, occurring in about 1 % of the population. DTC treatment requires a multidisciplinary approach involving close collaboration between the endocrinologist, surgeon, pathologist, nuclear medicine specialist, and oncologist. DTCs are treated with surgical, radioactive iodine (RAI) and levothyroxine suppressive hormone therapy. Most patients with DTC have a very good prognosis. However, if the DTC becomes refractory to radioiodine, then the prognosis is poor. In recent years, the knowledge of genetics has been significantly applied in targeted systemic treatment in clinical practice. We now have the opportunity to influence the course of the disease in RAI-refractory patients using tyrosine kinase inhibitors (TKIs): sorafenib and lenvatinib in DTC and cabozantinib and vandetanib MTC. The multidisciplinary team addresses the issue of early timing of initiation of TKI, assesses the rate of disease progression and whether the tumor has reached the point of inflection: the size of the lesion has doubled within 1 year, and systemic treatment should be started immediately. At present, we have in Czech Republic 6 centers for the treatment of locally advanced or metastatic thyroid carcinoma using TKI, which can be approached to provide comprehensive care for these patients.

Key words: radioiodine, RAI-refractory thyroid carcinomas, tyrosine kinase inhibitors, multidisciplinary care, inflection point.

Úvod

Karcinom štítné žlázy patří k vzácným nádorům, přestože v endokrinologii je nejčastější malignitou, vyskytuje se asi u 1 % populace. V posledních letech došlo k vysokému nárůstu nově diagnostikovaných diferencovaných karcinomů štítné žlázy (DTC), a to převážně málo pokročilých papilárních karcinomů štítné žlázy. Léčba

DTC vyžaduje multidisciplinární přístup zahrnující těsnou spolupráci endokrinologa, chirurga, patologa, specialisty pro nukleární medicínu a onkologa. V současné době máme možnost senzitivního měření hladin nádorových markerů (tyreoglobulinu a kalcitoninu), standardně dostupné je sonografické vyšetření a zobrazovací metody nukleární medicíny (zejména hybridní

zobrazení pomocí SPECT/CT a PET/CT), které umožňují přesnější detekci zhoubných ložisek.

Klasifikace nádorů a léčebné možnosti

Diferencované karcinomy štítné žlázy jsou papilární (PTC), folikulární (FTC) či karcinom z Hürthleho buněk a tvoří více než 90 % přípa-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Petr Vlček, CSc., MHA, petr.vlcek@fnmotol.cz

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie, 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(4): 182–186

Článek přijat redakcí: 15. 4. 2020

Článek přijat k publikaci: 25. 5. 2020

dů rakoviny štítné žlázy. Většina pacientů s DTC se léčí chirurgicky, radioaktivním jodem (RAI) a supresní hormonální léčbou levothyroxinem. Většina pacientů, kteří podstoupí tuto léčbu karcinomu štítné žlázy, mají velmi dobrou prognózu. U pacientů s lokalizovaným DTC je desetileté přežití 98 %. U pacientů s DTC se mohou rovněž vyvinout vzdálené metastázy v průběhu nemoci, ale ty mohou být přítomny již v době diagnózy (1–23 % nemocných). Nejčastěji metastazuje DTC do plic, kostí, mozku, vzácně do jater a kůže (1).

Zásadní význam pro rutinní monitorování pacientů s karcinomem štítné žlázy má sonografie ve vyhledávání krčních metastatických uzlin. Ultrazvukem lze prokázat metastatické uzliny milimetrových rozměrů, které jsou palpačně nehmátné (2).

Prognózu onemocnění ovlivňují i další faktory. Závisí na věku pacienta, na histologickém nález, lokalizaci a velikosti vzdáleného metastatického postižení, jakož i na tom, zda je vydatná či chybějící akumulace radiojodem. Nově byl prokázán vliv určitých genových mutací na prognózu. U mladších pacientů (< 55 let) s mikrokarcinomy (< 1 cm) i při nález metastatického postižení plic, bývá 10leté přežití 95 %, zatímco starší pacienti s nálezem mikroložiskových plicních metastáz nebo vícečetných kostních metastáz mají 10leté přežití kolem 14 %. Průběh metastatického DTC bývá u většiny pacientů obvykle pozvolný, avšak u některých jedinců je průběh onemocnění od samého počátku onemocnění rychlý a agresivní. U některých pacientů se vzdálenými metastázami, kde byl zpočátku průběh onemocnění klidný, může náhle dojít ke vzplanutí a progresivnímu růstu karcinomu (3).

Radiojod se využívá jako adjuvantní léčba u nově diagnostikovaných nemocných s DTC již téměř 70 let. Po chirurgem provedené totální tyreoidektomii je ablační terapií radiojodem eliminována zbytková tkáň štítné žlázy, a tím je umožněno sledovat pacienta pomocí tyreoglobulinu jako tumormarkeru (pacient po totální tyreoidektomii a eliminaci zbytků štítné žlázy má prakticky nulovou hladinu tyreoglobulinu). Terapie radiojodem cíleně na maligní tkáň DTC se podává u pacientů, u nichž je prokázána přítomnost patologické radiojod akumulující tkáně. Nejnovější doporučení ATA (Americká tyreoidální asociace) směřují k omezení podávání radiojodu u osob s nízkým rizikovým potenciálem

onemocnění, aby se zabránilo nestochastickým vedlejším účinkům, jako je např. sialadenitida. U vysoce rizikových pacientů má léčba radiojodem naopak klíčový význam pro přežití a pro omezení návratu onemocnění (4).

Podstatou léčebného ozáření štítné žlázy při výše uvedené ablaci reziduální tkáně štítné žlázy je odevzdat do akumulující tkáně optimální, maximální dávku při co nejmenším celotělovém ozáření. Tato absorbovaná dávka závisí na řadě faktorů: na velikosti štítné žlázy, na distribuci a akumulaci radiojodu ve štítné žláze, na efektivním poločasu a citlivosti parenchymu štítné žlázy na záření. Při všech těchto propočtech vycházíme z předpokladu homogenního ozáření folikulárních buněk a jejich dostatečné radiosenzitivitě. Ke stanovení akumulace a efektivního poločasu před terapeutickou aplikací se provádí akumulační test, který lze provádět již 24 hodin po per os aplikaci známě diagnostické aktivity 110 MBq ¹³¹I. Lokální distribuci ¹³¹I zjišťujeme scintigrafickým vyšetřením. K posouzení velikosti a hmotnosti zbytků štítné žlázy vycházíme dnes ze sonografického měření objemu pooperačních zbytků tyreoidální tkáně (5). U nádorů závisí radiosenzitivita na jejich histologické formě. U vysoce diferencovaných papilárních a folikulárních karcinomů je podstatně vyšší radiosenzitivita než u nádorů anaplastických, kde léčba RAI selhává (6).

Pokud se však stane nádor štítné žlázy vůči radiojodu přirozeně refrakterní, pak je prognóza velmi špatná. U nemocných s metastatickým DTC, kde je zachována akumulační schopnost radiojodu bývá 10leté přežití až 60 %, zatímco u neakumulujících ložisek přežití výrazně klesá.

Radiojod refrakterní karcinom štítné žlázy

RAI-refrakterní karcinomy štítné žlázy jsou poměrně vzácné s odhadovaným výskytem do čtyřech případů na milion obyvatel a u 5 % pacientů s aktivní rakovinou. Tato skupina nemocných má horší prognózu a desetileté přežití této skupiny nemocných se pohybuje mezi 40 až 42 %, medián přežívání je mezi 2,5 až 3,5 roky. Nádory nejčastěji metastazují do plic, méně do skeletu a u pětiny nemocných jsou přítomny simultánně jak plicní, tak kostní metastázy. Primárně metastatická choroba je diagnostikována asi u 50 % nemocných a během prvních 5 let od diagnózy nádory metastazují u více jak 80 % pacientů (7).

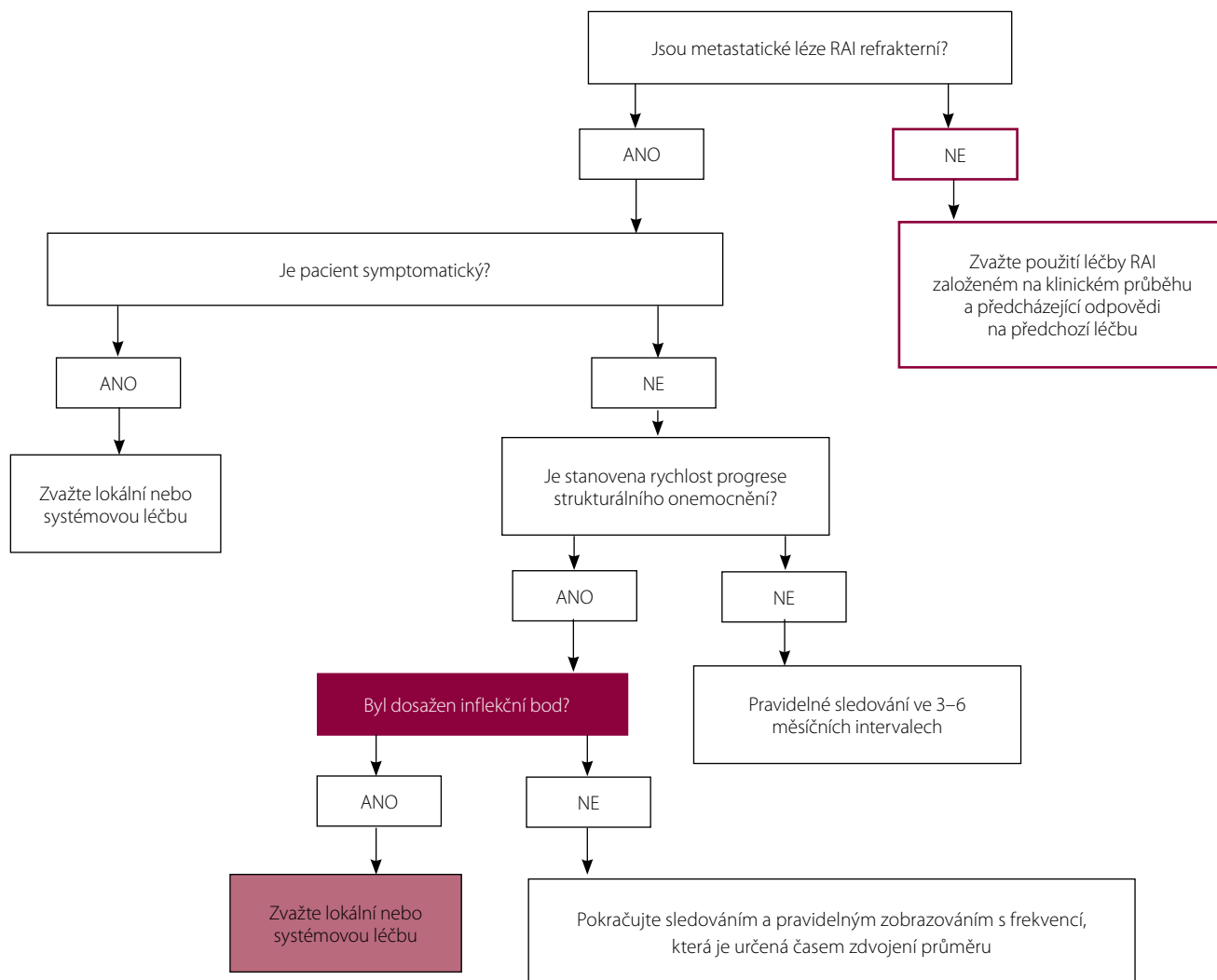
Dediferenciace DTC je doprovázena ztrátou schopnosti natrium-jodidového symportéru (NIS) aktivně vychytávat jod z krve. Špatně diferencovaná nádorová ložiska se ztrátou schopnosti vychytávat radiojod vykazují paralelní vývoj pozitivitu ve vychytávání ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy (FDG) při PET/CT vyšetření. Radiojodová refrakterita se vyskytuje častěji u starších pacientů a s velkou nádorovou masou, rovněž u špatně diferencovaných subtypů nádoru, např. z Hürthleových buněk či tzv. tall cells tumorů (8).

V současné době se za radiojod refrakterní onemocnění považují pacienti s nádory bez vychytávání jodu v minimálně jedné měřitelné lézi nebo u kterých dochází k progresi choroby do 12 měsíců od poslední terapeutické aplikace radiojodu nebo v průběhu své nemoci obdrželi více jak 22,2 GBq kumulativní dávky radiojodu bez výraznějšího léčebného efektu. Některé autority doporučují, že do této klasifikace by měli být zahrnuti i pacienti, kteří mají neresekovatelný primární nádor DTC. V těchto případech, pokud není indikace zcela jednoznačná, může být možným ukazatelem progresu doba zdvojnásobení hladiny tyreoglobulinu či růstová progresie ložisek při radiologickém zobrazení na výpočetní tomografii či magnetické rezonanci (9). Významným nástrojem k hodnocení vývoje radiojod-refrakterních lézí DTC je ¹⁸F-FDG PET/CT.

Zvláštní místo mezi karcinomy štítné žlázy zaujímá medulární karcinom štítné žlázy (MTC). Je to z toho důvodu, že MTC nemá svůj původ v tyreoidálních buňkách, ale jde o vzácný nádor vycházející z parafolikulárních buněk, označovaných podle hormonální produkce proteohormonu kalcitoninu také jako C-buňky. Mají původ v neuroektodermu, odkud v embryonálním období putují do tkáně štítné žlázy.

MTC tvoří kolem 5 % všech tyreoidálních malignit a vyskytuje se v každém věku s maximem ve 4.–6. deceniu života. MTC probíhá buď jako onemocnění sporadické (70–75 %), nebo familiární (25–30 %). Familiární MTC (FMTC) se dědí jakožto autozomálně dominantní a v současné době jsou již známa i místa, kde se nachází příslušná mutace v řetězci DNA. Familiární MTC může probíhat jako izolované postižení více členů rodiny tímto karcinomem nebo může být součástí syndromu mnohočetné endokrinní neoplázie (MEN) typu 2 A či 2 B.

Obr. 1. Diagnostický algoritmus v péči o RAI-refrakterní nemocné s DTC



MEN 2 zahrnuje tyto klinické varianty:

- MEN 2 A: s predispozicí k medulárnímu karcinomu štítné žlázy, primární hyperparatyreóze a feochromocytomu (nejčastější varianta – 95 % případů MEN 2),
- MEN 2 B: kromě přítomnosti MTC a feochromocytomu je typickým nálezem výskyt mnohočetných slizničních neurinomů a marfanoidní habitus.

Familiární formy jsou charakterizovány zárodečnou bodovou mutací RET protoonkogenu na 10. chromozomu.

Základní zobrazovací metodou pro diagnostiku MTC je sonografické vyšetření krku, případně doplněné punkcí tenkou jehlou a cytologickým vyšetřením vzorku. Užitečné je i laboratorní vyšetření kalcitoninu, karcinoembryonálního antigenu (CEA) a chromograninu A, kde zvýšené hladiny potvrzují podezření na MTC. Ostatní konvenční zobrazovací metody mají význam u pokročilých případů onemocnění, zejména

se vzdálenými metastázami (počítačová tomografie hrudníku a břicha, scintigrafie skeletu). V případě podezření na mozkové metastázy MTC využíváme vyšetření magnetickou rezonancí (10).

U generalizovaného MTC, kde chirurgická léčba již není možná, je nezbytné provedení scintigrafie pomocí ¹²³I-MIBG [metajodobenzylguanidin]. Výhodou toho vyšetření je to, že při potvrzení vychytávání radiofarmaka do metastatických ložisek, lze podat terapeutický ¹³¹I-MIBG, který díky beta složce záření radiojodu ¹³¹I umožní léčebně ozářit tato akumulující ložiska nádoru. U pacientů s vysokou hladinou kalcitoninu, při negativních předchozích vyšetřeních, je nutné doplnit o zatím u nás hůře dostupnou metodu PET/CT s využitím ¹⁸F-DOPA (F-dihydroxyfenylalaninu), která má vysokou afinitu k neuroendokrinním tumorům (11).

Úspěšnost léčby nemocných s MTC je velmi závislá na radikálním chirurgickém výkonu. Je prokázáno, že nedostatečný, neradikální zákrok

zásadním způsobem ovlivňuje další prognózu onemocnění. Proto se vždy snažíme o co nejradikálnější totální tyreoidektomii (TTE). Při současném postižení regionálních spádových krčních lymfatických uzlin je TTE rozšířena o modifikovanou blokovou krční disekci.

U generalizovaného nádorového onemocnění MTC s negativní scintigrafií ¹²³I-MIBG je dnes již indikována přímo cílená systémová léčba a od dříve rutinně prováděné chemoterapie, pro její nízkou léčebnou odpověď, se upouští (10).

Léčba RAI-refrakterního DTC a MTC

V posledních letech se v klinické praxi začaly výrazně uplatňovat poznatky z genetiky v cílené systémové terapii, a to ovlivnit nepříznivý průběh nemoci u radiojod-refrakterních pacientů pomocí inhibitorů tyrosinkináz (TKI). Tato cílená systémová léčba dává totiž možnost selektivního zacílení terapeutických genů do nádorových buněk aplikací tkáňově specifických promotorů,

čímž dochází ke snížení mimonádorové toxicity. Jde o skupinu léčiv, jež ovlivňují kinázovou aktivitu vazbou na ATP kapsu kinázy v soutěži s buněčným adenosintrifosfátem (ATP) a tím brání autofosforylaci receptoru, blokují kinázovou aktivitu a signální transdukcii (12).

V současné době mají onkologové v léčbě radiojod-refrakterních již několik registrovaných léčiv: v případě DTC je k dispozici *sorafenib* a *lenvatinib* a u MTC se používá *kabozantinib* a *vandetanib*. Terapeutický limit pro terapii TKI je díky toxicitám poměrně častý. Většina nežádoucích účinků je společná i pro jiné TKI, jako je průjem, únava, anorexie, kožní reakce rukou a nohou a hypertenze. Většina nežádoucích účinků je mírných až středně závažných. Se závažnými nebo život ohrožujícími toxicitami se setkáváme u méně než 10 % případů. Častější jsou těžké kožní reakce na nohách a rukou (20,3 % pacientů léčených sorafenibem) a závažné hypertenze (41,8 % pacientů léčených lenvatinibem).

Metastatická ložiska karcinomu štítné žlázy mohou mít dlouhou dobu asymptomatického průběhu. V lokální léčbě solitárních metastatických ložisek, které nevychytávají radiojod, lze použít exstirpace ložisek, externí radiační terapii či radiofrekvenční ablaci. Avšak tam, kde není chirurgické odstranění metastáz realizovatelné, je nezbytné udržovat nemocné na supresních dávkách hormonů štítné žlázy, při nízkých hladinách TSH až téměř v nedetekovatelné koncentraci (TSH pod 0,1 mIU/l).

Klíčovým bodem v léčbě pacientů s DTC je správné stanovení radiojodové refraktivity nemoci. Toto rozhodnutí je pro další osud nemocného zásadní. Provádí ho specialista pro nukleární medicínu, který musí prokázat, že jeho léčebné možnosti byly vyčerpány. Na scintigrafickém vyšetření chybí jakákoliv akumulace v ložiskách, které jsou vidět při CT vyšetření či jiné zobrazovací metodě (10).

Po stanovení RAI-refraktivity přebírá další úlohu již přímo multidisciplinární tým (MDT). Jde o tým specialistů z oblasti endokrinologie a onkologie, kteří se systematicky věnují této skupině nemocných. Cílem tohoto MDT je rozhodnout, zda pacienta lze jen dále sledovat a vyčkávat nebo indikovat již systémovou léčbu. Důvodem je nepromeškat ideální čas k systémové nebo jiné vhodné léčbě a umožnit tak pacientovi dosáhnout maximálního přežití bez progresu a celkového přežití (13) (obrázek 1).

MDT řeší otázku, zda metastatická RAI-refrakterní ložiska jsou stacionární či v progresi, zda je pacient asymptomatický nebo rizikový z pohledu vývoje symptomů kvůli lokalizaci onemocnění. Je nezbytné pravidelně posuzovat rychlost progresu onemocnění a velikost nádorového referenčního ložiska a zda již nádor dosáhl v průběhu svého růstu velikosti nad 1 cm v největším svém průměru. Pokud nádor dosáhne svého inflexního bodu: dojde-li ke zdvojnásobení velikosti měřeného ložiska v průběhu za 4 roky, pak je třeba okamžitě zahájit systémovou léčbu. U medulárního karcinomu s radiologicky měřitelnou progredující lézí se systémovou léčbou neváháme. Zahájení systémové terapie pouze na základě progresu laboratorních nálezů, zvýšeného kalcitoninu u medulárního karcinomu či tyreoglobulinu u diferencovaných karcinomů, není doporučováno. Výjimku představují velké nádorové masy a lokalizace nádoru, kdy při následné progresi může dojít ke komplikacím (např. trachea, mícha, mozek). Před zahájením systémové léčby u DTC i MTC je tedy nutné přihlídnout k velikosti léze a progresi v čase. Pokud se jedná pouze o jedno velké ložisko, je na zvážení i lokální terapie, jako je cílené ozáření či radiofrekvenční ablace či chirurgické řešení. Systémovou terapii bychom měli zvažovat u lézí velikosti 1–2 cm s progresí o více jak 30 % během 12 měsíců a při vzniku nových lézí. Léze menší než 1 cm bez progresu či s pomalou progresí lze pouze sledovat. Standardizované zobrazování (CT či MRI) se opakuje každých 6 měsíců s využitím hodnotících kritérií RECIST 1.1 (9, 10).

Pacienti, kteří byli zahrnuti do hlavních klinických studií s TKI, měli v předcházejícím období za posledních 12 až 14 měsíců radiologicky měřitelnou progresi onemocnění. Ačkoliv tato kritéria jsou užitečná pro výběr pacientů vhodných pro systémovou léčbu TKI v rutinní praxi pravděpodobně sama nestačí k určení, zda je jednotlivý pacient vhodným kandidátem na léčbu. Klinik musí u těchto pacientů stratifikovat rizika. Důkazy při určování toho, kdo by měl dostávat systémovou terapii TKI, kteří by měli být předáni k lokální excizi a kteří by měli být pečlivě sledováni s pozorným čekáním, se stále vyvíjejí.

Významným faktorem při rozhodování o terapii je rovněž celkový zdravotní stav nemocného, jeho komorbidita. Je třeba též pečlivě edukace nemocného stran nežádoucích účinků terapie. O smysluplnosti systémové léčby může přesvědčit nemocného i průkaz dynamiky klesajících hladin tyreoglobulinu či kalcitoninu.

TKI mají řadu nežádoucích účinků. Je proto nezbytné provádět časté klinické kontroly, zejména během prvních měsíců léčby pro zjištění a zvládnutí časných vedlejších účinků. Pacienti by měli být důkladně poučeni, aby co nejdříve informovali lékaře o jakýchkoliv nežádoucích účincích, aby bylo možné zahájit odpovídající podpůrnou léčbu. Pacienti jsou proto léčeni a sledováni onkology, kteří mají velké zkušenosti v řešení těchto nežádoucích situací.

V případě progresu nemoci je léčba TKI obvykle onkology ukončena, je zde však riziko další růstové progresu nádorových ložisek. Je

Obř. 2. Přehled onkologických pracovišť v České republice pro léčbu pomocí TKI nemocných s DTC a MTC

Praha

MUDr. Kateřina Kopečková, Ph.D.

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
katerina.kopeckova@fnmotol.cz / 606 461 717

Brno

MUDr. Andrea Jurečková

Klinika komplexní onkologické péče MOU
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

MUDr. Dagmar Brancíková, Ph.D.

Interní hematologická onkologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 601 10 Brno
brancikova.dagmar@fnbrno.cz / 532 232 384
(u DTC pouze pojištěnci OZP, ČPZP, VoZP, ZP MV, ZPŠ)

Hradec Králové

prim. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Nový Hradec Králové
milan.vosmik@fnhk.cz / 495 833 175

Olomouc

MUDr. Hana Švébišová, Ph.D.

Onkologická klinika FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
hana.svebisova@fnol.cz / 588 444 295

Plzeň

MUDr. Hana Korunková

Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín
korunkova@fnplzen.cz / 377 105 511, 377 105 551

České Budějovice

prim. MUDr. Václav Janovský

Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice
onkologie@nemcb.cz / 387 875 001
(pouze pacienti s DTC)



proto nezbytný individuální přístup ke každému pacientovi při rozhodování o ukončení léčby.

Závěr

Současné možnosti ovlivnění RAI-refrakterních karcinomů štítné žlázy pomocí TKI nám otevírají novou etapu léčby a péče o tyto pacienty. Na tomto místě je třeba znovu zdůraznit,

že zásadní roli sehrává MDT skládající se z endokrinologů, specialistů pro nukleární medicínu, radiologů a onkologů, kteří společnými silami jsou schopni nabídnout našim pacientům naději na delší celkové přežití a přežití bez progresu nemoci.

V současné době ponechávat pacienta s radiojod refrakterním karcinomem štítné žlázy pouze u ambulantního endokrinologa, bez další konzultace s příslušným specializovaným cent-

rem, lze považovat za zcela nevhodný postup. Nemocnému jde o čas a vyčkávaní až do objevení se symptomů mu výrazně snižuje dobu na přežití.

V současné době máme v ČR 6 center pro léčbu lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu štítné žlázy pomocí TKI, na která se lze obrátit k poskytnutí komplexní péče o tyto nemocné (obrázek 2).

LITERATURA

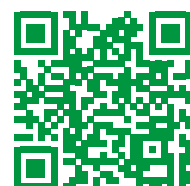
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19: 1167–1214.
- Vlček P. Rakovina štítné žlázy-současné diagnostické a léčebné možnosti. Přehled nejen pro laickou veřejnost. Praha: nakl. Mladá fronta, 2012: s. 56.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–133.
- Vivero M, Kraft S, Barletta JA. Risk stratification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013; 23: 273–279.

- Jin Y, Ruan M, Cheng L, Fu H et al. Radioiodine Uptake and Thyroglobulin-Guided Radioiodine Remnant Ablation in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Prospective, Randomized, Open-Label, Controlled Trial. *Thyroid*. 2019 Jan; 29(1): 101–110.
- Keutgen XM, Sadowski SM, Kebebew E. Management of anaplastic thyroid cancer. *Gland Surg* 2015; 4: 44–51.
- Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocr Metab*. 2006; 91: 2892–2899.
- Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wohrle H, Muller-Schauburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med*. 1996; 37: 1468–1472.
- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of le-

navatinib (E7080) in patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT). Paper presented at: ASCO; 02/06/2014, 2014.

- Kopecková K et al. Nádory štítné žlázy. Praha: Mladá fronta, 2019: 144 s.
- Giovannella L, Treglia G, Iakovou I, Mihailovic J, Verburg FA, Luster M. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Jan; 47(1): 61–77.
- Tuttle RM, et al. Novel concepts for initiating multitargeted kinase inhibitors in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017; 31(3): 295–305.
- Gild ML, Topliss DJ, Learoyd D, et al. Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 88: 529–537.

Víte, že listovačky časopisu Klinická farmakologie a farmacie jsou volně dostupné on-line?



**V posledních číslech
najdete tato
hlavní témata:**

- Farmakoterapie v zubním lékařství (1/2020)
- Farmakoterapie v těhotenství a při kojení (4/2019)
- Nežádoucí účinky léčiv (3/2019)

... a mnoho článků z jiných oblastí medicíny a farmacie

www.klinickafarmakologie.cz



Mohou být přínosné i pro vás...

Trauma-informovaný přístup v paliativní ošetrovatelské péči o onkologicky nemocné

Olga Klepáčková, Martina Černá

Katedra sociální práce, Vysoká škola polytechnická Jihlava

Mnozí onkologičtí pacienti v preterminálním nebo terminálním stadiu onemocnění netrpí jen somatickými symptomy a psychologickými potížemi souvisejícími se zdravotním stavem a adaptací na tuto životní situaci. Nejednou jsou pro ně významnou součástí jejich současné bolesti a utrpení dlouhodobé následky dříve náročné nebo traumatické události, dopad zdravotního traumatu a s nemocí související posttraumatická stresová porucha (PTSD) či sekundární ztráty, které s sebou diagnóza a prognóza přinesla. Tyto aspekty mohou do značné míry ovlivňovat nejen vztah a komunikaci s ošetřujícím personálem, ale také průběh samotné ošetrovatelské péče. Trauma-informovaný přístup přináší do oblasti paliativní péče nový pohled, jak lépe porozumět prožívání a projevům těchto pacientů a jak přispět v rámci svých kompetencí a v kontextu holistické péče k úplnějšímu naplnění jejich potřeb. Příspěvek je zaměřen nejen na teoretické poznatky, ale také jejich využití v praxi v činnosti sester v rámci ambulantních, terénních i pobytových služeb paliativní péče.

Klíčová slova: ošetrovatelská péče, paliativní péče, trauma-informovaný přístup, zdravotní trauma.

Trauma-informed approach in palliative nursing care of oncology patients

Many oncology patients in the preterminal or terminal stage of their disease don't suffer only by somatic symptoms or psychological issues related to their state of health and adaptation to this life situation. Sometimes long-term consequences of the past difficult or traumatic event, the impact of medical trauma and cancer-related posttraumatic stress disorder, or secondary losses due to their diagnosis and prognosis play a significant part in their current pain and suffering. These aspects may greatly affect not only their relationship and communication with nursing staff including nurses but also a course of the nursing care itself. The trauma-informed approach brings to palliative care a new perspective on how to better understand the feelings and behavior of these patients and how to contribute to better fulfillment of their needs within one's scope of competencies and in the context of holistic care. The article is focused not only on the theoretical knowledge but also its using in nursing practice in outpatient, home-based or inpatients palliative care services.

Key words: medical trauma, nursing care, palliative care, trauma-informed approach.

Úvod

Neuběhla dlouhá doba od chvíle, kdy si stále více odborníků na poli paliativní péče začalo u svých pacientů cíleně všímat nezvyklých somatických symptomů, které se nedaly vždy uspokojivě vysvětlit vztahem k základnímu onemocnění a aktuálnímu zdravotnímu stavu, případně přidruženým komorbiditám. Zároveň se snažili najít odpověď na možné příčiny pro ně mnohdy nepředvídatelného a matoucího

chování a reakcí těchto pacientů – nejednou vnímaných jako problémových či nespolupracujících – ve vztahu k personálu, okolí i poskytované péči (1, 2). Zjištění, že tyto symptomy a projevy mohou do značné míry souviset s dříve neadresovanými nebo nedostatečně ošetřenými náročními nebo traumatickými životními zkušenostmi a jejich dopadem, mnohé otázky zodpovědělo i nastínilo další. Současné začali tito odborníci hledat vhodný způsob, jak specifické potřeby

této cílové skupiny v kontextu paliativní péče zohlednit a pomoci naplnit. Jak takovým pacientům v praxi pomoci, když je často vzhledem ke zdravotnímu stavu nerealné získat bližší informace z jejich osobní anamnézy nebo následky předchozí traumatizace identifikovat a časové i další limity vyloučí tradičně volené postupy a terapeutické intervence (1, 3)? Právě sestry mají v této oblasti péče nezastupitelnou roli, neboť s mnohými pacienty jsou v intenzivním



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

Bc. Olga Klepáčková, Klepackova.O@email.cz

Katedra sociální práce, Vysoká škola polytechnická Jihlava, Tolstého 1556, 586 01 Jihlava

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(4): 187–190

Článek přijat redakcí: 27. 5. 2020

Článek přijat k publikaci: 22. 6. 2020

a blízkém kontaktu a mohou si tak všimnout i nenápadných projevů a změn a často jsou také těmi, s kým pacienti sdílejí i své nehlubší emoce.

Metodika

Příspěvek je koncipován jako přehledový teoretický text integrativní povahy, k jehož zpracování bylo využito převážně zahraničních odborných zdrojů v elektronické i tištěné podobě, které byly vyhledány pomocí elektronických databází Pubmed, MEDSCAPE, Google a Google Scholar. Texty byly vyhledávány v anglickém jazyce s datem publikování od roku 2010 po současnost a s pomocí těchto klíčových slov: medical trauma; trauma-informed end-of-life care; trauma-informed hospice and palliative care; trauma-informed nursing. Uvedené termíny byly ve zdrojích vyhledávány v nadpise, abstraktu i samotném textu. Kritérii inkluze byly dostupnost textu v plné verzi, kontext ošetřovatelské péče u dospělých, nikoli pediatrické, populace, přenositelnost daných poznatků do podmínek českého prostředí a jejich využitelnost v praxi sester poskytujících péči onkologickým pacientům v preterminální či terminální fázi onemocnění. Vzhledem ke skutečnosti, že tyto konkrétní termíny nemají známý český ekvivalent a téma paliativní ošetřovatelské péče o traumatizované pacienty dosud nebylo v českém prostředí dle dostupných zdrojů tímto či obdobným způsobem zpracováno (z pohledu trauma-informovaného přístupu), byly vyhledávány i české zdroje věnované paliativní ošetřovatelské péči obecně. Vzhledem k možnému rozsahu příspěvku, který je zaměřen především na seznámení s problematikou, bylo pro účely jeho zpracování vybráno celkem 13 zahraničních zdrojů a 1 český. Vybrané texty byly dále zpracovány a interpretovány kvalitativní obsahovou analýzou.

Traumatizovaní onkologičtí pacienti v paliativní péči

Pacienti v paliativní péči přirozeně tvoří z hlediska míry traumatické expozice velmi zranitelnou skupinu, z níž ti mnohočetně nebo chronicky traumatizovaní patří k těm nejzranitelnějším (1, 2, 3). Ne vždy je však věnována potřebná pozornost jejich životní situaci ve své komplexnosti. V praxi přitom není výjimkou například krátce ovdovělý senior, který se kromě utrpení spojeného s terminálním onemocněním a s ním spjatými sekundárními ztrátami vyrov-

nává i s následky dávné zkušenosti s interpersonálním násilím nebo mladá matka, která prošla ústavní výchovou a od dětství je pro ni těžké navázat vztah důvěry. Dalším příkladem může být muž středního věku, který byl před lety účastníkem tragické dopravní nehody, po které byl svědkem neúspěšné resuscitace svého příbuzného a od té doby ho děsí každá připomínka této události či žena, které v dospívání zemřela na onkologické onemocnění matka, a ona se teď ze všeho nejvíce bojí, že bude také tak trpět a jak nemoc zasáhne její blízké.

Jak potvrzují četné výzkumy, alespoň jedna traumatická událost je téměř univerzální zkušeností, kterou zažilo nejméně 70 % populace (4). Povědomí o prevalenci určitých typů traumatických událostí, například domácího násilí nebo syndromu CAN, je obecně poměrně dobré, o jejich možném dlouhodobém dopadu je již známo méně a problematika specifických potřeb dříve traumatizovaných jedinců zařazených v paliativní péči dosud stála spíše na okraji zájmu. Zejména v zahraničí se v oblasti zdravotnictví stále více odborných pracovníků věnuje otázce, jak mohou dlouhodobé následky předchozích traumat nebo současně prožívaný stres a traumatické okolnosti situace pacienta ovlivňovat jeho nynější celkový stav, ošetřovatelský proces i průběh umírání a včetně role faktoru synergického efektu těchto zkušeností a událostí (3, 8).

K typům traumatizace, kterým se v této oblasti začíná dostávat větší pozornosti, se řadí i tzv. **zdravotní trauma** (medical trauma) a PTSD související s onkologickým onemocněním (cancer-related PTSD) (5). Zdravotní trauma je definováno jako „psychologické trauma, které se rozvíjí v důsledku lékařské diagnózy a s ní souvisejících intervencí“ a terminálně nemocní onkologičtí pacienti patří již z podstaty vzhledem k povaze onemocnění a léčby ve vztahu k tomuto typu traumatizace k nejohroženějším skupinám pacientů (6). Dochází k němu „v přímém kontaktu s lékařským prostředím, v rámci komplexní interakce mezi pacientem, zdravotnickým personálem, lékařským prostředím a zkušenostmi s diagnostickými a/nebo léčebnými zákroky, jež mohou mít významný psychický dopad v důsledku pacientova jedinečného vnímání dané události“ (7). Ve vážných případech může tato forma traumatu splňovat klinická kritéria pro akutní stresovou poruchu nebo PTSD a projevit se řadou symptomů od

somatických po psychické (6, 7). Aspekty spjaté s léčbou a prognózou pokročilého onkologického onemocnění, mnohdy probíhající současně s přirozeným procesem stárnutí, mohou zvláště v kombinaci s další zranitelností v důsledku dřívějších traumat vést také k rozvoji PTSD s pozdním nástupem (delayed-onset PTSD) (8, 9).

Identifikace rizikových pacientů a faktorů

Míra rizika rozvoje traumatické reakce se pojí s určitými faktory, ke kterým patří například (5, 10):

- již existující duševní onemocnění,
- předchozí traumatizace,
- vlastní vnímání kvality poskytované péče,
- míra důvěry v lékařský tým,
- délka pobytu v nemocnici, invazivita léčby, typ užívané medikace,
- úroveň a způsob komunikace personálu s pacientem,
- sociální zázemí a zdroje podpory.

Jak uvádí Hall (7): „*Přítomnost zdravotního traumatu můžeme přehlédnout, protože mnozí pacienti pravděpodobně trpí jeho dopadem v tihosti. Jsme vedeni k tomu léčbu vydržet a často očekáváme od sebe samých i druhých, zvláště dospělých, že se s psychickým dopadem léčby prostě smíří. Spíše se ptáme: „Jak moc to bolí?“ nebo „Nějaké vedlejší účinky léků?“, než bychom se zabývali strachem, smutkem, obavami a množstvím dalších emocí, kterým lidé čelí v důsledku zdravotní události nebo nemoci*“. Neošetřené nebo potlačené trauma, zdravotní či jiné, a s ním spojené vytěsňené vzpomínky nebo emoce se mohou zvláště u vážně nemocných jedinců, u kterých je mnohdy již přechodně či trvale přítomna kvantitativní nebo kvalitativní porucha vědomí, projevovat zejména prostřednictvím fyzických symptomů nebo v chování. Tyto projevy však bývají nejednou mylně považovány za symptomy související se somatickým onemocněním, vedlejší účinky medikace, manifestaci demence, poruchy osobnosti či chování nebo „pouze“ charakterové vlastnosti daného jedince (například přecitlivělost, uzavřenost nebo nevěřivost). Mezi tyto typické somatické projevy patří mimo jiné zvýšená míra pocítované bolesti, tachykardie, dušnost, pocení, krátkodobé zvýšení/snížení krevního tlaku, změny zorniček, výrazná úzkost a strach, nepřiměřené reakce

na vnější podněty nebo v interakci s druhými (1, 6, 7, 8).

S postupnou progresí onemocnění a zhoršování celkového stavu dochází u pacientů také k ubývání možností a schopností využívat své do té doby obvyklé a osvědčené mechanismy zvládání zátěže (například fyzické nebo společenské aktivity či užívání návykových látek). Tato ztráta kontroly a schopnosti se aktivně dopadu stresové reakce bránit může vést k rozvoji nových symptomů nebo zhoršení těch stávajících, například v podobě poruch spánku včetně nočních můr, apatie, nechutenství, flashbacků, panických záchvatů nebo disociace (1, 3). Někteří dříve traumatizovaní pacienti také prožívají ohrožení života spojené s terminálním onemocněním a aspekt ztráty kontroly jako paralelu traumatické události, které byli vystaveni v minulosti, což u nich může aktivovat zafixované obranné reakce, vést k rozvoji výrazné úzkosti nebo zhoršení dříve mírných symptomů. K nejsilnějším stresovým faktorům patří ztráta soukromí, narušení intimity a závislost na pomoci druhé osoby v základních sebeobslužných činnostech (1, 6, 7). Velmi citlivé je pro pacienty v tomto kontextu také období, kdy bilancují nad svým životem. Mnohdy se vrací i ke zkušenostem, kterých litují nebo které pro ně byly náročné a bolestné. Nejednou jsou pro ně jejich nejsilnější vzpomínky spojené s traumatickou zkušeností, což může vést při bilancování k intenzivní úzkosti, smutku, hněvu nebo pocitu viny a v důsledku výrazně negativně ovlivnit nejen kvalitu zbývajících života, ale i samotný proces umírání (5, 6, 8, 10). U pacientů, kteří se v důsledku předchozí traumatizace dostali do sociální izolace, je také častější absence neformální pečující osoby a nejednou jakékoli blízké osoby, která by je nyní doprovázela a byla pro ně zdrojem podpory (1).

„Pro tyto pacienty, z nichž mnozí tiše trpěli celé roky, je hospic, paliativní péče nebo zařízení s pečovatelskou službou, poslední šancí najít pokoj, kterou mají“ (8).

Charakteristika trauma-informovaného přístupu a jeho role v paliativní péči

V uplynulých letech došlo k velkému rozvoji jak v oblasti paliativní péče, tak na poli práce s jedinci zasaženými traumatem. Prostor, ve kterém se tyto dvě cílové skupiny

potkávají, je však do značné míry dosud jen málo probádanou oblastí, postupně však narůstá počet poskytovatelů zdravotní péče, kteří usilují o zlepšení (2, 3, 8, 9). Trauma-informovaný přístup je přístupem v oblasti sociálních a zdravotních služeb (v současnosti dle dostupných údajů cíleně využíván v oblasti paliativní péče pouze v zahraničí), který vychází z předpokladu, že s velkou pravděpodobností má jedinec v anamnéze určité trauma. Je založen na třech základních pilířích: 1. uvědomění si prevalence traumatu; 2. povědomí o tom, jak trauma ovlivňuje všechny osoby zapojené v daném programu, organizaci nebo službě včetně personálu; 3. implementace těchto znalostí do praxe; a na šesti hlavních principech: bezpečí, důvěryhodnost a transparentnost, možnost volby, spolupráce, zmocnění a respekt k odlišnosti. Klade důraz na vytvoření bezpečného prostředí pro pacienty, jejich blízké i personál, které bude vnímavé k potřebám těch, které zasáhla určitá traumatická událost, se zvýšenou pozorností věnovanou prevenci retraumatizace (11, 12).

Ve své podstatě je tento přístup součástí základní ošetrovatelské péče a jeho principy jsou ve shodě s ústředními hodnotami a principy profesionálního ošetrovatelství – zejména v důrazu na holistický přístup a význam vzájemného vztahu (13). Implementace trauma-informovaného přístupu do této oblasti zdravotní i sociální práce se dle zkušeností z praxe osvědčuje jako účinný nástroj, jak této skupině pacientů lépe pomoci s ohledem na jejich specifické potřeby včetně těch v rámci přímé ošetrovatelské péče ve všech typech služeb a zařízení zaměřených na paliativní péči.

Trauma-informovaný přístup pomáhá vidět své pacienty novým pohledem, být vnímavý k možnému utrpení, které zažili mimo somatické onemocnění i signálům naznačujícím často dosud neadresované trauma a jeho dopad na současný život. Neznamená přistupovat automaticky ke každému pacientovi jako k traumatizované oběti nebo s předpokladem, že je nutné podrobně znát pacientovu osobní anamnézu, aby bylo možné jeho potřeby skutečně naplnit. Nenahrazuje ostatní současné modely péče, není ani pouhým souborem technických opatření nebo postupů, ale především filozofií péče a perspektivou založenou na holistickém přístupu k pacientovi (3).

Možnosti podpory pacienta v rámci ošetrovatelské péče

Práce s traumatizovanými pacienty, kteří současně trpí pokročilým onkologickým onemocněním, může být často mimořádně náročná a péče vyžaduje úzkou spolupráci například s psychologem, kaplanem i dalšími odborníky. Přestože každý z nich má v zajištění komplexní péče o pacienta nezastupitelné místo, právě sestra je zpravidla pro pacienta ze všech pracovníků tím nejbližším. Role sestry pečující o terminálně nemocného pacienta v mnohém přesahuje úkony pevně stanovené v rámci ošetrovatelského procesu, což skýtá i široké možnosti pacientovy podpory ve vztahu ke všem oblastem jeho individuálních potřeb včetně těch souvisejících s prožitým traumatem (14). *„Protože pacienti vidí sestru při opakovaných návštěvách po celou dobu léčby, často získají pocit, že na nich jejich ošetřujícím sestrám skutečně záleží a s větší pravděpodobností se jim také svěří se svými obavami, zejména pokud k nim sestry přistupují s klidným a vřelým postojem, vyjádřením účasti a poskytnou jim čas i pro jejich starosti“ (5).*

Povědomí o příčinách a projevech traumatizace a stresových reakcí

Získání alespoň základních znalostí o tom, jak rozšířené je trauma v běžné populaci i v rámci konkrétní cílové skupiny (tj. mezi onkologickými pacienty obecně a těmi v paliativní péči i jejich blízkými), jaké formy traumatizace existují, jaký mohou mít krátkodobý, dlouhodobý či trvalý dopad a jak se traumatizovaní jedinci projevují, je nezbytným prvním krokem. Důležité je také být schopen identifikovat rizikové faktory ve vztahu k rozvoji zdravotního traumatu a zohlednit jejich význam při posouzení současného stavu a prožívání daného pacienta.

Prevence retraumatizace

Věnovat zvýšenou pozornost aspektům zdravotní péče, které mohou pacienty potenciálně traumatizovat nebo retraumatizovat je zcela zásadním faktorem nejen v kontextu její celkové kvality, ale také kvality života a blaha pacientů i jejich blízkých. Pokud to celkové okolnosti a zdravotní stav pacienta, případně spolupráce s jeho rodinnými příslušníky, umožňují, je přínosné se vhodným a přiměřeným způsobem seznámit s jeho osobní anamnézou. *„Porozumění pacientově anamnéze je kritickým krokem k tomu,*

abychom se vyhnuli reaktivaci traumatu a jeho retraumatizaci” (6). Sestra ani ostatní personál by se však neměli pacienta na jeho náročné životní zkušenosti ptát, pokud o nich on sám nezačne mluvit! Nenahraditelnou roli má úsilí sestry pacienta i jeho zázemí co nejlépe poznat a všimnout si detailů v jeho verbálním i neverbálním projevu, které mnohdy napoví více než obsáhla písemná anamnéza.

Citlivá komunikace a vztah důvěry

Pomoc, kterou mohou pacienti potřebovat nejvíce, je kromě zabezpečení fyzických potřeb především podpora při zmírnění jejich obav a strachu v kontextu laskavého vztahu důvěry a bezpečí (2, 12, 14). Pro některé pacienty může být takový vztah s ošetřující sestrou jejich první životní zkušeností se vztahem charakterizovaným respektem, bezpodmínečným přijetím, porozuměním a hlubokým lidským zájmem. Pokud se pacient svěří sestře s určitou traumatickou nebo pro něj bolestnou zkušeností (poměrně často tyto situace nastávají během nočních směn, kdy jsou pacienti obvykle sami se svými myšlenkami a obavami, nemohou spát nebo je trápí noční můry, zároveň chybí rozptýlení v podobě běžného denního ruchu), je vhodné mu v danou chvíli vyjádřit svoji podporu a účast například slovy: *„Děkuji, že jste se se mnou o toto podělil(a), moc si vážím vaší důvěry. Co bych pro vás teď mohl(a) udělat, abyste se cítil(a) lépe?“*

Identifikace podnětů, na které je konkrétní pacient citlivý a snaha o jejich eliminaci

U pacientů, kteří mají zkušenost s interpersonálním – zejména sexuálním – násilím, patří k častým podnětům, které vedou k aktivaci traumatických vzpomínek a obranných mechanismů například výkony na urogenitálním traktu, katetrizace močového měchýře a péče o zavedený katetr či vaginálně nebo rektálně podávaná léčiva (zvláště pokud je výkon prováděn pracovníkem opačného pohlaví). Podobně například záchvaty dušnosti před každým vyšetřením nebo zákrokem u ženy, která byla v dospívání svědkem umírání své onkologicky nemocné matky, mohou být projevem úzkostné reakce na připomínky dávné traumatické zkušenosti, nikoli vznikat na podkladě organické příčiny. Závislost na péči a pomoci druhé osoby v základních sebeobslužných činnostech včetně osobní hygieny je obecně velmi stresující pro

mnohé pacienty, stejně jako běžné ošetřovatelské postupy. Ti s předchozí traumatickou zkušeností mohou toto narušení jejich intimní zóny vnímat jako hrozbu a ohrožení, které jim připomíná prožité trauma a vyvolává v nich také totožné pocity a reakce. Pro jiné může být velmi stresující předání do péče jiného zařízení nebo lékaře či sestry, zejména pokud je pro ně obtížné navázat a vybudovat si vztah důvěry a blízkosti. Další těžce snášejí samotu, tmu, určité zvuky nebo pachy. Situace je navíc často ztížena úrovní vědomí a vnímání pacienta, kdy již není plně orientovaný nebo jsou jeho schopnosti komunikace značně limitované. Vhodnou formou podpory ze strany sestry je v takových situacích opakované ujištění pacienta, že je v bezpečí a nikdo mu nechce ublížit. Dle možností je také přínosné přizpůsobit jeho vnější podmínky, například nechat pootevřené dveře jeho pokoje nebo v noci rozsvícené tlumené světlo, pokud pacienta děsí tma, či využívat společnost dobrovolníků v případě, kdy těžce snáší samotu. Pokud to okolnosti umožňují, je prospěšné se seznámit s tím, co je pro pacienta citlivé, stresující nebo jaká má zranitelná místa co nejdříve po zahájení péče (2, 3).

Včasná a vhodná příprava před náročnými nebo pro pacienta zátěžovými situacemi

V kontextu paliativní ošetřovatelské péče zpravidla existuje jen velmi omezený prostor, jak pacienta ochránit před tím, co je pro něj stresující či náročné, například neprovést určitý výkon, který je mu nepříjemný (8). Důležité je dbát na to, aby jednání ze strany sestry bylo pro pacienta v rámci možností předvídatelné, neboť především traumatizovaní pacienti vnímají jako hrozbu zvláště nečekané situace a podněty, na které se nemohou předem připravit. Velmi důležité je v maximální možné míře respektovat pacientovy hranice a usilovat o posílení jeho pocitu kontroly a zmocnění (2).

Závěr

„Je toho mnoho, co se musíme naučit o práci s pacienty na konci jejich života, kteří si nesou nezhojené rány v důsledku traumatu“ (2).

Vyrovnat se s terminálním onemocněním a blížícím se koncem života není nikdy lehké. Pro ty, kteří kromě somatického onemocnění bojují i s bolestí psychických zranění nebo následky nedávných i téměř zapomenutých traumatických událostí, je toto období často

ještě nepoměrně těžší. Specifické potřeby těchto pacientů přitom nejednou zůstávají i přes zajištění kvalitní paliativní péče poskytované multioborovým týmem nedostatečně identifikovány a ošetřeny. Problematika paliativní péče poskytované pacientům zasaženým různými formami traumatizace je i v zahraničí poměrně novou oblastí zájmu odborné veřejnosti a množství relevantních zdrojů, dat i zkušeností z praxe je zatím limitované. Na druhou stranu je zřejmé, že již od počátků profesionálního ošetřovatelství mnoho sester využívá principy a prvky trauma-informovaného přístupu ve své činnosti zcela intuitivně a v praxi schází spíše jeho cílené uchopení a implementace v rámci konkrétního paliativního týmu jako celku. Určitou překážku v jeho širším uplatnění možná představuje možná představuje také nejednou nedostatečná sebedůvěra sester ve své schopnosti, jak se svými traumatizovanými pracovat, a uvědomění, že ty nejdůležitější nástroje – svoji empatii, porozumění a přijetí pacientovy jedinečnosti – již mají. Lze předpokládat, že spolu se současným rychlým rozvojem paliativní péče bude nabývat na významu i téma, jak lépe naplňovat potřeby této zranitelné skupiny pacientů, a dostane se jí stále větší pozornosti nejen v kontextu lékařských oborů včetně psychiatrie, ale také v oblasti psychoterapeutické péče, sociální práce či například pastorační činnosti, i ve vztahu přímo k ošetřovatelství.

V době plně hlubokých a intenzivních emocí, utrpení i hledání jsou to mnohdy právě sestry, ke komu mají pacienti ze všech členů paliativního týmu nejbližší, s kým nejvíce sdílejí svůj křehký svět a kdo je doprovází v posledních okamžicích života. Zvýšení povědomí o tom, jak mohou být onkologičtí pacienti v paliativní péči ovlivněni předchozími náročnými nebo traumatickými zkušenostmi včetně traumatického dopadu samotného onemocnění a léčby a jak jim konkrétně v rámci ošetřovatelské péče pomoci, může být přínosem pro všechny zúčastněné. Pro sestry v lepším porozumění reakcím a chování těchto pacientů a následně v naplňování cílů holistického přístupu v kontextu své profese, pacientům i jejich blízkým pak přináší naději na dosažení pokojnějšího a důstojnějšího prožití závěru života i smířený a klidný odchod.

Literatura u autorky
a na www.onkologiecs.cz



Pro pacientky s HR+/HER2- mBC

DŮVĚRA ZALOŽENÁ NA SÍLE

Přípravek IBRANCE®
v kombinaci s letrozolem
prodloužil mPFS ve srovnání
se samotným letrozolem v 1. linii léčby
HR+/HER2- mBC o **13,1 měsíce**
na celkových **27,6 měsíce**
(n=666; HR=0,56; 95%CI: 0,46-0,69; p<0,0001)²

Jediným monitoringem vyžadovaným dle SPC
vždy u všech pacientek je pravidelná kontrola
krevního obrazu¹

*Na základě individuální odpovědi a zdravotního stavu každé
pacientky mohou být vyžadovány další kontroly¹

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

- v kombinaci s AI

- v kombinaci s fulvestrantem u pacientek, které předtím užívaly HT

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

AI = inhibitor aromatázy; CI = interval spolehlivosti; HR = míra rizika; HR+/HER2- = pozitivní pro hormonální receptor, negativní pro receptor lidského epidermálního růstového faktoru; HT = hormonální terapie; LHRH = hormon uvolňující luteinizační hormon; mBC = metastatický karcinom prsu; mPFS = medián přežití bez progresu.

Literatura: 1. IBRANCE® – Souhrn údajů o přípravku (SPC). 2. Rugo HS, et al. Breast Cancer Research and Treatment (2019) 174:719–729.

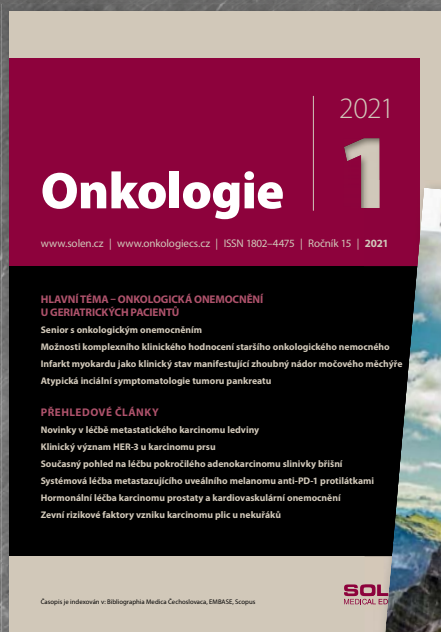
▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: *IBRANCE® 125 mg, 100 mg, 75 mg tvrdé tobolky. IBRANCE® 125 mg, 100 mg, 75 mg potahované tablety. **Složení:** Palbociclibum odpovídající 125 mg, 100 mg, 75 mg palbociclibu v jedné tvrdé tobolce; pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy 93 mg, 74 mg resp. 56 mg; a další pomocné látky. Palbociclibum odpovídající 125 mg, 100 mg, 75 mg v jedné potahované tabletě; a další pomocné látky. **Indikace:** Přípravek Ibrance je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2) a to v kombinaci s inhibitory aromatázy, nebo v kombinaci s fulvestrantem u žen, které předtím užívaly hormonální léčbu. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 125 mg palbociclibu jednou denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů následovaná 7denní přestávkou v léčbě (režim 3/1), což představuje kompletní cyklus 28 dnů. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je přípustné snížení dávky na 100 mg nebo 75 mg jednou denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. **Zvláštní upozornění:** *U pre/perimenopauzálních žen, kterým je podáván přípravek Ibrance v kombinaci s inhibitory aromatázy, je nutná ablace ovarií nebo suprese agonistou LHRH. Palbociclib v kombinaci s fulvestrantem byl u pre/perimenopauzálních žen sledován pouze při současném podání LHRH agonisty. U pacientů léčených přípravkem IBRANCE v kombinaci s endokrinní léčbou se může vyskytnout těžké, život ohrožující nebo fatální ILD a/nebo pneumonitida. Přípravek Ibrance nesmí být podáván pacientům s viscerální krizí. U pacientů s neutropenií stupně 3 nebo 4 se doporučuje přerušit podávání dávky, snížení dávky nebo odložení zahájení léčebných cyklů. Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky a příznaky infekce, a léčit je vhodným způsobem. Podávat s opatrností u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. Vyhnout se souběžnému podávání se silnými induktory/inhibitory CYP3A **Interakce:** Silné inhibitory/induktory CYP3A. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Pacienti ve fertilním věku musí během užívání přípravku IBRANCE používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. U zvířat prokázána reprodukční toxicita. Není známo, zda se palbociclib vylučuje do lidského mateřského mléka, kojení má být během léčby přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Má minimální vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobovat únavu, proto je nutná zvýšená opatnost. **Nežádoucí účinky:** *Nejčastější (≥ 20 %) nežádoucí účinky jakéhokoli stupně hlášené u pacientů dostávajících palbociclib v randomizovaných klinických studiích byly neutropenie, infekce, leukopenie, únava, nauzea, stomatitida, anémie, průjem, alopecie a trombocytopenie. Nejčastější (≥ 2 %) nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie, leukopenie, infekce, anémie, zvýšená aspartátaminotransferáza (AST), únava a zvýšená alaninaminotransferáza (ALT). **Předávkování:** Může se objevit jak gastrointestinální toxicita (např. nauzea, zvracení), tak i hematologická toxicita (např. neutropenie) a je třeba poskytnout obecnou podpůrnou léčbu. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** 21 nebo 63 tvrdých tobolek v krabičce nebo 21 tvrdých tobolek v HDPE lahvičce. 21 nebo 63 potahovaných tablet v krabičce nebo kartonovém pouzdru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/16/1147/001-018. **Datum poslední revize textu:** 26.6.2020. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku. * Všímejte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Souhrnné informace o přípravku jsou k dispozici na adrese:

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

časopis Onkologie s dárkem



Předplatte si časopis včas a získejte jako dárek časopis Travel Digest

Časopis zaměřený
na praktické cestování



TIŠTĚNÝ ČASOPIS

6 čísel / rok
780 Kč

Supplementa a odborné publikace

Aktuální informace
o připravovaných kongresech

Přístup k aktuálnímu číslu
na www.onkologics.cz



DÁREK

ke každému číslu:
výtisk časopisu
Travel Digest

při úhradě předplatného časopisu
Onkologie na rok 2021
do 15. 12. 2020.



MLADÍ LÉKAŘI

50% SLEVA
390 Kč

Fandíme mladým lékařům,
a proto předplatitelé
do 35 let získají 50% slevu.

Stačí jen při objednávce
do poznámky uvést rok narození.



VŠECHNY ČLÁNKY k dispozici **IHNED** po vydání ve formátu PDF !
Platí pouze pro předplatitele.

OBJEDNÁVEJTE

na webu www.onkologics.cz

e-mailem předplatne@solen.cz

telefonem 585 204 335

