

pr  Lékaře.cz

Aktuální výběr ze zahraničního odborného tisku

1/2019

oborový speciál

**ONKOLOGIE**



## TECENTRIQ<sup>®</sup> ▼: První a jediná schválená anti PD-L1 protinádorová imunoterapie NSCLC a uroteliálního karcinomu

# PEVNÝ ZÁKLAD DLOUHODOBÁ ÚČINNOST

### TECENTRIQ<sup>®</sup> JE SCHVÁLEN VE DVOU INDIKACÍCH



TECENTRIQ<sup>®</sup> je indikován pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) po předchozí chemoterapii. Pacientům s mutacemi aktivujícími EGFR nebo ALK-pozitivní mutací nádoru má být také podávána cílená léčba před podáním přípravku TECENTRIQ<sup>®</sup>.<sup>1</sup>



TECENTRIQ<sup>®</sup> je indikován pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1  $\geq 5\%$ .<sup>1</sup>



**TECENTRIQ 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok.** • **Účinná látka:** atezolizumabum **Indikace:** Přípravek Tecentriq jako monoterapie je indikován k léčbě dospělých pacientů: 1) s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1  $\geq 5\%$ ; 2) s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s mutacemi aktivujícími EGFR nebo ALK-pozitivní mutací nádoru má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg podávána i.v. každé tři týdny. Infuze nesmí být podávány jako intravenózní injekce nebo bolus. Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Léčba by měla trvat, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu nebo k nevládnutelné toxicitě. Snižování dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravy dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. **Pacienti s dříve neléčeným UK mají být k léčbě vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem.** • **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Byly pozorovány imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém. Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podpůrné péče. Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně podmíněných nežádoucích reakcí a doporučení pro léčbu naleznete v Souhrnu údajů o přípravku. Pacienti léčení atezolizumabem musí dostat kartu pacienta a být informováni o rizicích. **Klinicky významné interakce:** S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické a lékové interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, kašel\*, dušnost, průjem, vyrážka, horečka, zvracení, artralgie, bolesti zad, infekční onemocnění močových cest\*, astenie a pruritus. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u < 5 % pacientů, zahrnovaly: pneumonitida, kolitida, hepatitida\*, hypotyreóza a hypertyreóza. U < 1 % pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, hypofyzitida, diabetes mellitus, meningocefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida a myokarditida\*. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu. **Balení přípravku:** 1 injekční lahvička s uzavěrem z butylové pryže obsahující 20 ml roztoku **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/17/1220/001 **Poslední revize textu:** 2. 7. 2018, v2 **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další podmínky viz www.sukl.cz.



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

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

REFERENCE: 1. SPC TECENTRIQ, datum poslední revize 2. 7. 2018, v2.

# Obsah

Editorial: Mediální onkologická realita.....	5
Imunoterapie nádorových onemocnění.....	6
Pro úspěšnost kombinované imunoterapie v léčbě nádorů je rozhodující pořadí aplikace jednotlivých protilátek .....	8
CD8 <sup>+</sup> tumor infiltrující lymfocyty jako prognostický faktor <i>high-grade</i> serózních karcinomů ovaria.....	10
Riziko vzniku karcinomu prsu, ovarii a kontralaterálního karcinomu prsu u nositelek mutací <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i> .....	12
Užívání dlouhodobě působících inzulinových analog a incidence karcinomu prsu .....	14
Optimální terapie časného stadia karcinomu prsu – výsledky osmiletého sledování.....	16
Receptor HER2 jako maják – trastuzumab-emtansin je účinný u těžce předléčených pacientek s karcinomem prsu .....	18
Pertuzumab v léčbě HER2-pozitivního karcinomu prsu zlepšuje přežití bez známek invazivního onemocnění.....	20
Triptorelin zmírňuje příznaky dolních cest močových u pacientů s karcinomem prostaty .....	21
Volba biologického léku v 1. linii léčby pokročilého/metastatického kolorektálního karcinomu s divokým typem <i>KRAS</i> .....	22
Potenciál afatinibu v radiosenzitizaci HNSCC .....	24
Oxid arzenitý v léčbě APL umožňuje redukci kumulativní dávky antracyklinů.....	26
Onkologický screening u pacientů s nevyprovokovanou žilní trombózou .....	28
Využívání metod alternativní medicíny u pacientů hematologické a onkologické kliniky .....	30
Vemurafenib v léčbě generalizovaného melanomu – kazuistika.....	32
Technologie sekvenování nové generace: celogenomové, celoexomové a cílené – <i>hotspot</i> – sekvenování.....	34

Děkujeme partnerům, kteří umožnili  
vydání tohoto čísla časopisu.



**Oborový speciál – Onkologie 1/2019**  
**Aktuální výběr ze zahraničního odborného tisku**

Materiály připravila odborná redakce MeDitorial

Odpovědný redaktor: Mgr. Martin Čermák

Grafická úprava, sazba a zlom: Bára Kočí

Vydavatel: MeDitorial, s. r. o., Lékařský dům, Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Tisk: H. R. G., spol. s r. o.

Vychází: 4x ročně

Rukopis byl předán do výroby 9. 1. 2019.

Časopis je souběžně publikován on-line na webu: [www.prolekare.cz/casopisy/oborovy-special](http://www.prolekare.cz/casopisy/oborovy-special)

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníků autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Vyloučení odpovědnosti:

Autoři i vydavatel pečlivě kontrolovali správnost informací a jejich soulad s aktuálním stavem poznání v době přípravy publikace. Přesto nelze s naprostou jistotou zaručit jejich bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoliv nároky na úhradu přímých či nepřímých škod.

**ISSN: 2571-2497 (Print), 2571-2500 (Online)**

## Mediální onkologická realita

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

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

Minulý týden mi pacientka s vysokoškolským titulem přinesla k posouzení nález, který dostala poštou. Protože jí mammografické vyšetření způsobuje bolest prsu, podstoupila raději za nemalé peníze jakousi neinvazivní mammografii. Vůbec ji nepřekvapilo, že to bylo v rámci jakéhosi wellness hotelu. Výsledkem byl obrázek jejich prsou v šedé barvě s oranžovými a rudými skvrnami. Bez jakéhokoliv popisu či vysvětlení.

Denně odhazovat kupy iracionality, abychom se prokopali k reálné léčbě nemoci, je opravdu vyčerpávající. Veřejnost masírovaná virtuální onkologickou realitou, řešící vitamin B<sub>17</sub> a Breussovou dietu, potom není schopná zaznamenat, že se úroveň českého zdravotnictví pomalu propadá, snižuje se dostupnost onkologické léčby a oddaluje se vstup nových léků na náš trh. O tom jak reálně edukovat potenciální pacienty a jejich příbuzné ohledně onkologické problematiky bychom se asi mohli naučit v některých evropských zemích. Němečtí, angličtí, francouzští nebo dánští pacienti v našich ambulancích většinou přesně vědí, jaké jsou možnosti léčby jejich nemoci, a dovedou si pohlídat, že se jim také dostanou.

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

# Imunoterapie nádorových onemocnění

Imunoterapeutické strategie byly nedávno úspěšně použity v léčbě různých malignit. Zvyšující se porozumění interakcím mezi nádorem a organismem hostitele během několika posledních let vedlo k návrhům různých slibných léčebných postupů. Nabízený přehled stručně shrnuje základní principy imunoterapie nádorových onemocnění.

## Imunitní systém a obrana proti nádorům

Bylo prokázáno, že imunitní systém má význačnou roli při kontrole tumorigeneze a nádorové progresi. Ukazuje se, že přítomnost lymfocytů infiltrujících nádorovou tkáň koreluje u různých typů malignit s příznivou prognózou. Důležitá je zejména přítomnost CD8<sup>+</sup> cytotoxických T lymfocytů a poměr mezi CD8<sup>+</sup> efektorovými T lymfocyty a CD4<sup>+</sup>/forkhead box P3<sup>+</sup> regulačními T lymfocyty.

## Jak T lymfocyty rozpoznávají nádorové buňky

Na povrchu T lymfocytů se nachází soubor T-buněčných receptorů (TCR), které interagují s antigenními peptidy prezentovanými na povrchu buněk. Aby byla adaptivní imunita schopna zareagovat na nespočet možných cizorodých antigenů, udržují si T lymfocyty velmi diverzifikovaný repertoár různých konfigurací TCR.

Za normálních okolností T lymfocyty s různými TCR cirkulují v krevním řečišti, dokud nedojde k setkání s cizorodým peptidem prezentovaným na povrchu buněk kvůli infekci nebo maligní transformaci. Po setkání s antigenem dochází k aktivaci lymfocytu, klonální proliferaci a expanzi a k cytolytické odpovědi.

## Nádory mohou uniknout imunitnímu dohledu

Systémy vrozené a adaptivní imunity spolupracují na imunitním dohledu nad nádorovými procesy. Pro vznik nádoru a pro metastatické procesy jsou klíčové dysfunkční nádorové imunitní interakce. Nádorům se daří uniknout imunitním procesům pomocí různých mechanismů, které vedou buď k porušenému rozpoznávání antigenů, nebo ke vzniku vysoce imunosupresivního mikroprostředí v nádorové tkáni.

## Možnosti imunoterapie onkologických onemocnění

Nové protinádorové imunostimulační terapie, které využívají existujících neefektivních imunitních odpovědí tím, že cílí na kontrolní body imunitních signálních drah, prokázaly zajímavou klinickou aktivitu u několika nádorových typů. Většinu imunoterapeutických léčiv, jež jsou momentálně v různých fázích vývoje, je možno volně zařadit do dvou kategorií:

- Léčiva, která cílí na imunitní únik nádorů pomocí blokády negativních regulačních signálů (např. koinhibičních kontrolních bodů a tolerogenních enzymů).
- Látky, jež přímo stimulují imunogenní dráhy (např. agonisté kostimulačních receptorů).



Další imunostimulační strategie pak zahrnují látky podporující prezentaci antigenů (např. vakcíny), využití exogenních rekombinantních cytokinů, onkolytických virů a buněčných terapií s použitím nativních nebo modifikovaných antigen-kompetentních imunitních buněk.

### Účinnost je ovlivněna mnoha faktory

Míra odpovědi pacientů na imunoterapii je ovšem zatím spíše mírná, což je pravděpodobně způsobeno heterogenitou v prostředí nádoru

a komplexností a multiplicitou mechanismů, jimiž nádory unikají imunitní reakci. Proto probíhá intenzivní výzkum léčiv cílících na různé mechanismy imunitní tolerance a jejich kombinací. Vývoj prediktivních biomarkerů a personalizované přesně cílené imunoterapie by také mohl pomoci zlepšit účinnost léčby u daného pacienta.

(*este*)

*Zdroj: Velcheti V., Schalper K. Basic overview of current immunotherapy approaches in cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2016; 35: 298–308, doi: 10.14694/EDBK\_156572.*

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

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

## Úvod

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

## Animální studie

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

delu anti-PD-1 refrakterního karcinomu mléčné žlázy.

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

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

## Výsledky

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





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

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

V modelu sekvenční léčby vedlo podání anti-OX40 následované anti-PD-1 ke zvýšení účinnosti experimentální léčby. Totožných výsledků bylo dosaženo s anti-PD-L1 protilátkou. Účinek významně souvisel s přítomností CD4<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup>

v tumoru. Opačné pořadí látek růst tumorů téměř neovlivňovalo.

## Závěr

V animálním modelu karcinomu mléčné žlázy vedla sekvenčně podávaná imunoterapie u 30 % zvířat ke kompletní regresi tumoru. Naopak současné podání protilátek bylo spojeno s celkově nižší účinností a s mohutným imunitním účinkem, který relativně rychle odezněl a byl spojen s významnými nežádoucími účinky u zvířat.

Výsledky tohoto experimentu upozorňují na důležitost načasování podávání kombinované protinádorové imunoterapie pro optimalizaci terapeutického účinku a zároveň ukazují potřebu testovat v klinických studiích podávání kombinované imunoterapie v různém pořadí.

(blu)

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

# CD8<sup>+</sup> tumor infiltrující lymfocyty jako prognostický faktor *high-grade* serózních karcinomů ovaria

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

## Metodika studie

V multicentrické observační prospektivní kohortové studii bylo po dobu 24 650 pacientoroků sledováno více než 5500 pacientek, z toho 3196 s *high-grade* serózními karcinomy ovaria (HGSOC). Byla provedena imunohistochemická analýza a identifikace CD8<sup>+</sup> TIL v epitelové komponentě tumoru. Pacientky byly dle počtu infiltrujících lymfocytů v zorném poli za použití velkého zvětšení (*high power field*) rozdělené na skupinu s žádnými lymfocyty a skupiny s nízkým (1–2), středním (3–19) a vysokým ( $\geq 20$ ) počtem lymfocytů. U podskupiny pacientek byla infiltrace CD8<sup>+</sup> TIL stanovena také kvantitativně bez rozdělení do kategorií a byl hodnocen vztah mezi infiltrací a přežitím.

## Výsledky

Hlavním cílem bylo vyhodnotit celkovou dobu přežití. Finální počet pacientek ve studii dosáhl 5577, průměrný věk při vstupu do studie činil 58,4 roku (medián 58,2 roku). Mezi hlavními invazivními histotypy byla nejvyšší infiltrace zjištěna u HGSOC. Obsah CD8<sup>+</sup> TIL u HGSOC byl zároveň významně spojen s delším celkovým přežitím. Medián přežití byl 2,8 roku u pacientek bez CD8<sup>+</sup> TIL a 3,0, 3,8 a 5,1 roku u pacientek s nízkým, středním a vysokým počtem CD8<sup>+</sup> TIL ( $p_{\text{trend}} = 4,2 \times 10^{-16}$ ). Přítomnost CD8<sup>+</sup> TIL

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

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

## Závěr

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

Zdroj: *Ovarian Tumor Tissue Analysis (OTTA) Consortium, Goode E. L., Block M. S. et al. Dose-response association of CD8<sup>+</sup> tumor-infiltrating lymphocytes and survival time in high-grade serous ovarian cancer. JAMA Oncol 2017; 3 (12): e173290, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3290.*



## První fixní kombinace

Zásah dvou CINV mechanismů jedinou dávkou  
Zajištění účinné pětidenní prevence CINV

# Jedna tobolka Dvojitý účinek 5 dní prevence<sup>1-5</sup>

## Akynzeo<sup>®</sup>

300 mg/0,5 mg  
netupitant/palonosetron

**PREVENTION MADE SIMPLE**

CINV – chemoterapií  
vyvolaná nauzea a zvracení

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

**AKYNZEO 300 MG / 0,5 MG:** ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **S:** Netupitantum 300 mg a palonosetroni hydrochloridum ekvivalentní 0,5 mg palonosetronum v 1 tobolce. **I:** Přípravek Akynzeo je indikován u dospělých k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na cisplatině a k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. **D:** Jedna tobolka přibližně jednu hodinu před zahájením každého cyklu chemoterapie. Tobolku spolknout celou, s jídlem nebo bez jídla. Doporučenou p.o. dávku dexamethasonu při souběžném podávání přípravku Akynzeo je třeba snížit přibližně o 50 %. Podávání pacientům v konečném stadiu renálního onemocnění vyžadujícím hemodialýzu se nedoporučuje. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. **ZU:** Sledovat pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce, výskyt příznaků podobných serotoninovému syndromu. Je třeba dbát opatrnosti při souběžném používání léčivých přípravků prodlužujících QT interval nebo u pacientů, kteří mají prodloužený QT interval. Akynzeo obsahuje sorbitol a sacharózu, může obsahovat stopy sójového lecitinu. **IT:** Souběžné užití přípravku a induktoru CYP3A4 může vést ke snížení účinnosti. Akynzeo může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, metabolizovaných CYP3A4. Při souběžném podávání přípravku Akynzeo je třeba snížit dávku dexamethasonu, expozice docetaxelu a etoposidu je zvýšena. Je třeba zohlednit potenciální účinky zvýšených plazmatických koncentrací benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4. Podání se silnými inhibitory CYP3A4 (ketokonazol) s opatrností, se silnými induktory CYP3A4 (rifampicin) je třeba se vyhnout. Podání se substrátem UGT2B7 (zidovudin, kys. valproová, morfin) a substráty P-gp (dabigatran, kolchicin, digoxin) s opatrností. **TL:** Ženy ve fertilním věku nesmí být těhotné ani nesmí otěhotnět během léčby přípravkem. U všech žen před menopauzou je nutné před léčbou provést těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby a po dobu 1 měsíce po poslední dávce přerušeno. **NU:** Časté: bolest hlavy, zácpa, únava. **B:** Tobolka 1 × 300 mg / 0,5 mg. Držitel registračního rozhodnutí: Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Irsko. **Datum poslední revize textu SPC:** 12. 4. 2018. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznámte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

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

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

## Sledovaná populace a data

Do této prospektivní kohortové studie bylo zařazeno 6036 nositelek mutace *BRCA1* a 3820 nositelek mutace *BRCA2*. Na počátku studie bylo 5046 žen bez známek onemocnění, 4810 žen trpělo rakovinou prsu, vaječníků nebo kombinací obou nádorů.

Ženy byly do klinického výzkumu zavzaty v letech 1997–2011. Jedná se o data z *International BRCA1/2 Carrier Cohort Study*, *Breast Cancer Family Registry* a *Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer*. Sledování bylo ukončeno v prosinci 2013. Medián sledování těchto pacientek činil 5 let.

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

## Výsledky

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

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

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

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

Riziko karcinomu prsu vzrůstalo s počtem příbuzných první a druhé linie, u kterých byl diagnostikován karcinom prsu, jak u nositelek mutace *BRCA1* (HR pro  $\geq 2$  vs. o členů rodiny s dia-



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

## Závěr

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

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

# Užívání dlouhodobě působících inzulinových analog a incidence karcinomu prsu

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

## Sledovaná populace a metodika studie

Do studie byly zahrnuty pacientky s diabetem 2. typu vyhledané v databázi *United Kingdom's Clinical Practice Research Datalink* ve věku > 40 let, které byly v letech 2002 a 2012 léčeny dlouhodobě působícími inzulinovými analogy (glargin, detemir) nebo neutrálními protaminovými inzuliny (NPH). Ženy byly sledovány do února 2015 nebo do stanovení diagnózy nádoru prsu.

K odhadu upraveného poměru rizik (HR) a 95% intervalu spolehlivosti (CI) rozvoje karcinomu prsu byl použit Coxův model proporcionálních rizik a srovnávána byla celková data o skupině dlouhodobě působících inzulinových analog a inzulinů NPH s údaji o době trvání a kumulativní dávce.

## Výsledná zjištění

Kohorta zahrnovala 22 395 žen léčených inzulinem, u kterých se během až 12 let sledování

objevilo 321 případů nádorů prsu (incidence 3,3 případu na 1000 pacientoroků).

Ve srovnání s inzulinem NPH byl inzulin glargin spojen se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu prsu (HR 1,44; 95% CI 1,11–1,85); většinou k němu došlo 5 let po zahájení terapie glarginem (HR 2,23; 95% CI 1,32–3,77) a po > 30 preskripcích (HR 2,29; 95% CI 1,26–4,16). Riziko bylo nejvyšší u pacientek, které užívaly inzulin již dříve (HR 1,53; 95% CI 1,10–2,12), nových uživatelů bylo ve studii málo, a proto nelze data přesně vyhodnotit.

Riziko spojené s inzulinem detemirem nebylo signifikantně zvýšené (HR 1,17; 95% CI 0,77–1,77).

## Závěr

Dlouhodobé užívání inzulinového analogu glarginu bylo spojeno se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu prsu u žen s diabetem 2. typu. Riziko spojené s inzulinem detemirem zůstává nejasné, protože těchto uživatelů bylo v prezentované studii méně.

(epa)

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



## Prodlužuje celkové přežití

pacientek s HER2-positivním metastazujícím karcinomem prsu<sup>1\*\*</sup>

## Zvyšuje účinnost neoadjuvantní léčby

pacientek s HER2-positivním časným karcinomem prsu<sup>1,†</sup>

**Zkrácené 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-positivním, lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recurence • k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-positivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recurence. Přípravek PERJETA je indikován k použití v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem u dospělých pacientů s HER2-positivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků musí být název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenáno. 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  $\leq 50\%$  před léčbou, s anamnézou městnavého srdečního selhání, s poklesem ejekční frakce levé srdeční komory na  $\leq 50\%$  během předchozí adjuvantní léčby trastuzumabem nebo u pacientů ze stavů, které mohou negativně ovlivnit činnost levé srdeční komory, nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinu  $>360$  mg/m<sup>2</sup> doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu. **Před použitím přípravku PERJETA s antracykliny má být pečlivě zvaženo 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. Při podání pertuzumabu se doporučuje pečlivě sledování pacienta během podávání a po dobu 60 minut po první infuzi a během podávání a po dobu 30–60 minut po dalších infuzích. **Klinicky významné interakce:** Nebyly zjištěny žádné známky jakékoli farmakokinetické interakce mezi pertuzumabem a trastuzumabem, docetaxelem nebo dalšími cytostatiky. Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky: Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 30\%$ ) z těchto společných údajů byly průjem, alopecie, nauzea, únava, neutropenie a zvracení. Nejčastějšími ( $\geq 10\%$ ) 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 intravenózní infuzí trvajících 60 minut následovaná každé 3 týdny udržovací dávkou 420 mg podávanou po dobu 30 až 60 minut. Při užívání 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 v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií jako součást kompletního léčebného režimu časného karcinomu prsu, při adjuvantní léčbě má být přípravek Perjeta podáván v kombinaci s trastuzumabem po dobu celkem jednoho roku\*, při metastazujícím karcinomu 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 uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chráňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, 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 uchování 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 řešení neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Datum poslední revize textu:** 5. 7. 2018. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci HER2-positivního metastazujícího karcinomu prsu, v indikaci neoadjuvantní a adjuvantní léčby HER2-positivního karcinomu prsu úhrada nebyla dosud stanovena.** Další informace naleznete na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

**Varování pro těhotné a potenciálně těhotné ženy** • Použití přípravku PERJETA je třeba se vyhnout během těhotenství, pokud by potenciální benefit pro matku nepřevážil potenciální riziko pro plod. Neexistují žádné studie týkající se přípravku PERJETA u těhotných žen a bezpečné užívání přípravku PERJETA během těhotenství a laktace nebylo prokázáno. • Před zahájením užívání přípravku PERJETA ověřte, zda není žena těhotná. Ženy s možností otěhotnění by měly užívat účinnou antikoncepci při léčbě přípravkem PERJETA nebo po dobu 6 měsíců od poslední dávky. • Pacientky, které otěhotněly během léčby přípravkem PERJETA nebo do 6 měsíců od poslední dávky, je nutné pečlivě monitorovat pro oligohydramnion. • Jestliže byl přípravek PERJETA užíván během těhotenství nebo pacientka během léčby nebo 6 měsíců od poslední dávky otěhotněla, je nutné bezprostředně ohlásit expozici na Roche linku +420 602 298 181. • Budou požadovány další informace v souvislosti s expozicí přípravku PERJETA během těhotenství a dále v prvním roce života kojenče. To umožní společnosti Roche/Genentech lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku PERJETA a poskytovat náležité 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/>. \* *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.*

**Základní informace o přípravcích: 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, které nedostávají předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná; c) v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientek, kteří nedostávají předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; d) v kombinaci s inhibítorem 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, chemoterapií (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapií (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 (gen Herceptin 150 mg) v kombinaci s kapectabinem nebo 5-fluorouracilem a cisplatinou je indikován k léčbě nemocných s HER2-positivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastro-esofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Pacienti se známou přecitlivělostí na trastuzumab, myší proteiny nebo na některou z pomocných látek. Pacienti, kteří z důvodu komplikací spojených s pokročilým onemocněním trpí křivodivou 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 souběžném podávání. Bezpečnost pokračování léčby nebo opětovného zahájení léčby přípravkem u pacientů s projevy kardiotoxicity nebyla prospektivně hodnocena. Nicméně u většiny pacientů, u kterých došlo v pilotních studiích s přípravkem k rozvoji srdečního selhání, se klinicky stav zlepšil po podání standardní léčby. U většiny pacientů se srdečními příznaky a prokazaným spíšeobchem z léčby se pokračovalo v týdenní terapii přípravkem Herceptin bez dalších klinických srdečních příhod. **Klinicky významné interakce:** Studie léčebných interakcí u lidí nebyly s přípravkem Herceptin prováděny. Riziko vzniku interakcí se současně užívanými přípravky proto nemůže být vyloučeno. Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky při léčbě Herceptinem v monoterapii nebo v kombinaci s paklitaxelem byly příznaky hlášené ve spojení s podáním infuzí (obvykle po první infuzi přípravku) následující – hlavně horečka a/nebo třesavka, méně často nauzea, zvracení, bolest, ztuhlost, bolest hlavy, kašel, závrata, vyrážka, astenie, dušnost, zřídka hypotenze, hypertenze, bronchospasmus, tachykardie, dechová tíseň, angioedém; alergické a hypersenzitivní reakce. Některé z těchto reakcí mohou být závažné. Dalšími četnějšími nežádoucími účinky byly bolesti břicha, astenie, bolest na hrudi, třesavka, horečka, bolest hlavy, nespecifikovaná bolest prsou, nauzea, zvracení, artralgie, myalgie, vyrážka, vypadávání vlasů. Byly zamenary zřetelné případy závažných plicních příhod, které v několika případech vedly k úmrtí pacienta. Tyto příhody mohou být součástí reakcí spojených s podáním infuze nebo jejich výskytu může dojít později po podání infuze. U nemocných léčených přípravkem Herceptin byly zamenary některé projevy srdeční toxicity jako snížení ejekční frakce a příznaky srdečního selhání, např. dušnost, ortopnoe, zvýšený kašel, plicní edém a třetí srdeční ozva. **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 4 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 2 mg/kg tělesné hmotnosti 1× za týden, zahajuje se jeden týden po podání počáteční nasycovací dávky. 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 subkutánní podání 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 uchování:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. **Datum poslední revize textu:** 23. 8. 2018. **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 [czeeh\\_republic.pa\\_susa@roche.com](mailto:czeeh_republic.pa_susa@roche.com) či na 602 298 181. V průběhu těhotenství, při kterém byl plod vystaven účinku Herceptinu a během prvního roku života kojenče, 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](http://www.ema.europa.eu).

1, PERJETA: Souhrn údajů o přípravku 5. 7. 2018. \* Pacientky léčené kombinací Perjeta + Herceptin + docetaxel žily o 15,7 měsíců déle v porovnání s pacientkami v rameni Herceptin + docetaxel. \*\* Pacientky léčené v 1. linii kombinací Perjeta + Herceptin + docetaxel dosáhly celkového přežití 56,5 měsíce. † Četnost pCR ve studii NeoSphere v rameni Perjeta + Herceptin + docetaxel bylo 39,3 % vs. 21,5 % v rameni Herceptin + docetaxel. mBC – metastazující karcinom prsu; pCR – kompletní patologická odpověď.

CZ/PERJ/0518/0016a(1)

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



# Optimální terapie časného stadia karcinomu prsu – výsledky osmiletého sledování

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

## Úvod

Metastázy v axilárních lymfatických uzlinách u pacientek s časným stadiem karcinomu prsu jsou stále důležitým prognostickým faktorem z hlediska možné recidivy onemocnění i přežití nemocných a jejich přítomnost silně ovlivňuje volbu terapie.

Studie fáze III OTOASOR (*Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy*) srovnávala kompletní disekci lymfatických axilárních uzlin a regionální ozáření uzlin u pacientek s metastázami v sentinelových uzlinách (pN1sn) v případech diagnózy karcinomu prsu ve stadiu I–II. Prezentovaný článek porovnává výsledky těchto terapeutických modalit po 8letém sledování.

## Metodika, průběh a cíle studie

Nemocné s primárním invazivním karcinodem prsu (cN0 a cT ≤ 3 cm) výzkumníci randomizovali k chirurgické terapii (standardní léčba) nebo radioterapii (investigativní léčba). Sentinelové lymfatické uzliny byly prozkoumány sériovými řezy po 0,5 mm, jež byly obarveny hematoxylin-eozinem. Radioterapie sestávala z ozařování v dávce 50 Gy. Adjuvantní terapie a následné sledování byly provedeny v souladu se současnými *guidelines*. Mezi srpnem 2002 a červnem

2009 bylo v rámci studie zařazeno 1054 nemocných k chirurgické terapii a 1052 k radioterapii. Sentinelové uzliny byly zhodnoceny u 2073 pacientek, s pozitivitou u 526 z nich (25,4 %).

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

## Výsledky

Průměrná doba sledování činila 97 měsíců (Q1–Q3: 80–120). Ve skupině podstupující chirurgickou terapii činila axilární recidiva 2% v porovnání s 1,7% ve skupině podstupující radioterapii ( $p = 1,00$ ). Celkové přežití po 8 letech dosahovalo 77,9% ve skupině po chirurgické terapii a 84,8% po radioterapii ( $p = 0,060$ ) a DFS bylo zaznamenáno v 72,1%, respektive 77,4% případů ( $p = 0,51$ ). Z výsledků studie vyplývá, že radioterapie prokázala signifikantní non-inferioritu vůči chirurgické terapii. Míra výskytu lymfedému, parestezií, otoku, bolesti paží a poruchy hybnosti ramene





byla v 1. roce sledování vyšší ve skupině podstupující chirurgickou terapii (15,3 %) v porovnání se skupinou podstupující radioterapii (4,7 %).

## Závěr

Výsledky dlouhodobého sledování naznačují, že regionální radioterapie bez kompletní disekce axilárních uzlin nezvyšuje riziko selhání te-

rapie u pacientek s časným stadiem karcinomu prsu ( $cT \leq 3$  cm,  $cN0$  a  $pN1sn$ ). Studie prokazuje ekvivalentní přežití i lokoregionální kontrolu onemocnění u pacientek s metastázami v axilárních lymfatických uzlinách s redukovanou morbiditou při regionální radioterapii v porovnání s kompletní disekcí axilárních uzlin. Axilární radioterapie by měla být alternativní léčbou u vybraných případů s metastázami v sentinelových lymfatických uzlinách. (holi)

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

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

Progrese karcinomu prsu při anti-HER2 terapii může být provázena poklesem exprese receptoru HER2 v nádorových buňkách.

I tak může tento receptor dál účinně sloužit jako maják k navádění léčiv do nádorových buněk, jak se ukázalo v klinickém hodnocení s trastuzumab-emtansinem podávaným těžce předléčeným pacientkám s karcinomem prsu.

## Spojení protilátky a cytotoxického léčiva

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

## Design klinické studie TH3RESA

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

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

## Potvrzení účinnosti trastuzumab-emtansinu

Od září 2011 do listopadu 2012 bylo zařazeno 602 nemocných ze 22 zemí, z toho 404 do ramene TE a 198 do druhého ramene. Pacientky měly většinou metastatické onemocnění (97, resp. 94 %), přičemž 10, resp. 14 % nemocných mělo mozkové metastázy. Přibližně u 30 % pacientek v obou ramenech bylo indikováno již > 5 různých léčebných režimů. Účinnost TE v této skupině těžce předléčených pacientek byla jednoznačně potvrzena. OS i PFS pacientek léčených TE bylo výrazně delší než při léčbě dle individuálního rozhodnutí lékaře (*viz tab.*).

## Výhodný bezpečnostní profil

Nežádoucí příhody stupně  $\geq 3$  se objevily u 40 % nemocných v rameni TE a u 47 % ve druhém ra-

Tab. – Parametry účinnosti ve studii TH3RESA

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

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

Mezi nejběžnější nežádoucí příhody intenzity stupně  $\geq 3$ , jež byly častěji zaznamenány v rameni s léčbou dle rozhodnutí lékaře, patřily

průjem, neutropenie a febrilní neutropenie. Ve skupině TE byly častější trombocytopenie a krvácivé komplikace.

## Závěr

U pacientek, jež progredovaly na anti-HER2 terapii, trastuzumab-emtansin představuje účinnou léčebnou možnost, která signifikantně prodlužuje přežití nemocných, a to za přijatelné toxicity. Výhodou léčby TE je nepodávání konvenční chemoterapie. (jam)

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

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

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

## Sledovaná populace a průběh studie

Pacientky s pozitivním nálezem v uzlině nebo vysoce rizikovým karcinomem bez pozitivní uzliny byly randomizovány k podání buď pertuzumabu, nebo placeba přidaného ke standardní adjuvantní chemoterapii a jednoletému podávání trastuzumabu. Posuzováno bylo 3leté přežití bez známek invazivního onemocnění.

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

## Výsledná zjištění

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

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

## Závěr

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

(*eza*)

*Zdroj: von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E. et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2017; 377(2):122-131, doi:10.1056/NEJM0A1703643.*

# Triptorelin zmírňuje příznaky dolních cest močových u pacientů s karcinomem prostaty

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

## Sledované parametry

U pacientů s karcinomem prostaty se často objevují LUTS, které mohou významně snižovat kvalitu života (QoL). U standardní léčby karcinomu prostaty existuje jen málo dat o vlivu na tyto příznaky.

Skupinová analýza údajů z národních neintervenčních studií (Alžír, Austrálie, Belgie, Čína, Jižní Korea, Maďarsko a Rumunsko) zkoumala účinnost triptorelinu na zmírnění LUTS podle skóre IPSS (Mezinárodní skóre prostatických symptomů). Primárním sledovaným parametrem byl podíl pacientů se středně těžkými až těžkými LUTS (IPSS > 7) po 48 týdnech léčby. Sekundárními sledovanými parametry byly celkové IPSS, QoL související s LUTS (otázka 8 v IPSS) a hladina PSA (specifického prostatického antigenu) po 24 a 48 týdnech léčby.

## Výsledky

Zařazeno bylo 1851 pacientů s karcinomem prostaty a LUTS, kteří užívali triptorelin buď v dávce 11,25 mg každých 12 týdnů, nebo 3,75 mg každé 4 týdny. Podíl pacientů s LUTS klesl po 24 týdnech na 75,9 % a po 48 týdnech na 67,2 % (primární sledovaný parametr). Celkový účinek v čase byl statisticky významný ( $p < 0,001$ ). Průměrné skóre QoL související s LUTS se zlepšilo z 3,7 při vstupu do studie

na upravený průměr 2,5 po 24 týdnech a 2,1 po 48 týdnech ( $p < 0,001$  vs. vstupní hodnota). Rovněž došlo k poklesu průměrné hladiny PSA ze 158,8 ng/ml na 11,5 ng/ml po 24 týdnech a na 16,0 ng/ml po 48 týdnech.

## Závěr

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

(zza)

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

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

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

## Průběh studie a sledované parametry

Cílem této studie bylo zhodnotit vliv přidání cetuximabu nebo bevacizumabu k režimu chemoterapie FOLFOX6 (leukovorin, fluorouracil a oxaliplatin) nebo FOLFIRI (leukovorin, fluorouracil a irinotekan) na celkové přežití (OS) nemocných s mCRC *wtKRAS*. Zařazení byli dříve neléčení pacienti s uvedenou diagnózou v období 2005–2012 z USA a Kanady, u nichž byla doporučena chemoterapie FOLFOX6 či FOLFIRI. Po volbě režimu chemoterapie, o němž rozhodl ošetřující lékař, byli pacienti randomizováni k přidání cetuximabu nebo bevacizumabu.

Sekundární sledované parametry zahrnovaly přežití bez progresu (PFS), podíl pacientů s celkovou nebo částečnou odpovědí na léčbu (hodnoceno za použití kritérií RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) aj. Sledování bylo ukončeno k 15. 12. 2015.

## Hlavní výsledky

Z 1137 pacientů průměrného věku 59 let, z nichž 39 % tvořily ženy, splňovalo kritéria pro

zařazení do studie 1074 osob. Medián doby sledování v době ukončení studie byl u 263 přeživších nemocných 47,4 měsíce (rozmezí 0–110,7 měsíce).

Medián OS dosáhl 30,0 měsíce ve skupině s cetuximabem a 29,0 měsíce ve skupině s bevacizumabem, což není statisticky významný rozdíl (poměr rizik [HR] 0,88; 95% CI 0,77–1,01;  $p = 0,8$ ).

Rozdíl mezi biologickými léky nebyl zjištěn ani u PFS (10,5 měsíce u cetuximabu vs. 10,6 měsíce u bevacizumabu; HR 0,95; 95% CI 0,84–1,08;  $p = 0,45$ ) či odpovědi na léčbu (59,6 % u cetuximabu vs. 55,2 % u bevacizumabu;  $p = 0,13$ ).

## Další zjištění

*Post hoc* analýza podskupin ukázala významně větší přínos cetuximabu v porovnání s bevacizumabem z hlediska OS u pacientů s režimem FOLFOX6 (HR 0,83; 95% CI 0,71–0,98).

Co se týče bezpečnosti, nežádoucí příhody vyskytující se nejméně u 10 % pacientů měly v obou skupinách srovnatelnou prevalenci. Rozdíl ne-



byl zjištěn ve výskytu arteriální trombózy ani v mortalitě v období do 60 dní od zahájení léčby.

## Závěr

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

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

# Potenciál afatinibu v radiosenzitizaci HNSCC

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

## Standardní léčba

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

## Inhibitory EGFR v léčbě HNSCC

Přibližně u 90 % HNSCC byla popsána zvýšená exprese receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) patřícího do rodiny receptorových tyrosinkináz HER (receptor pro lidský epidermální růstový faktor). EGFR1 po své aktivaci stimuluje řadu signálních drah vedoucích ke zvýšené proliferaci nádorových buněk. Tato stimulace způsobuje zvýšenou rezistenci na terapii a agresivní biologické chování nádoru.

Výsledky preklinických a klinických studií naznačují potenciální radiosenzitizující účinek inhibitorů EGFR v terapii HNSCC. Recentní studie však také ukázaly, že nasazení inhibitorů EGFR1 1. generace (gefitinib, erlotinib) vede k postupnému rozvoji rezistence na léčbu a k relapsům, zřejmě v důsledku aktivace dalších členů rodiny HER.

## Efekt podávání afatinibu na buněčnou signalizaci a nádorové kmenové buňky

Afatinib, léčivo z 2. generace inhibitorů EGFR, inhibuje kromě EGFR1 také další členy rodiny HER. Cílem studie americko-japonského týmu bylo porovnat radiosenzitizující účinek afatinibu a erlotinibu.

Dvě modelové buněčné linie HNSCC a dvě linie netransformovaných orálních epitelových buněk byly inkubovány s afatinibem a erlotinibem, následně byl sledován cytotoxický efekt obou látek. Inkubace s afatinibem vedla k potlačení aktivity signálních drah podílejících se na radiorezistenci, epitelově-mezenchymové transformaci a opravě radiací podmíněných zlomů DNA. Významným zjištěním bylo sníže-





ní frakce nádorových kmenových buněk, které jsou zodpovědné za rozvoj relapsů. Ve všech těchto experimentech byl efekt afatinibu výraznější než efekt erlotinibu. Efekt afatinibu byl testován také *in vivo* v myších modelech pomocí xenotransplantace lidské nádorové buněčné linie – výsledky byly konzistentní s výsledky *in vitro* experimentů.

## Potenciál afatinibu v léčbě HNSCC

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

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

(alz)

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

# Oxid arzenitý v léčbě APL umožňuje redukcí kumulativní dávky antracyklinů

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

## Sledovaná populace a průběh studie

Skupina lékařů v Severní Americe v rámci COG (*Children's Oncology Group*) v historicky kontrolované studii fáze III (AAML0631) posuzovala bezpečnost a výsledky léčby APL s redukovanou dávkou antracyklinů a přidáním konsolidačních cyklů s oxidem arzenitým ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ; ATO – *arsenic trioxide*). Jednalo se o 101 pacientů ve věku 2–21 let léčených mezi březnem 2009 a listopadem 2012, z nichž 66 mělo *de novo* diagnostikovanou APL standardního rizika a 35 APL vysokého rizika.

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

## Výsledná zjištění

Tříletého celkového přežití (OS) dosáhlo 94 % a přežití bez události (EFS) 91 % nemocných. U pacientů se standardním rizikem bylo OS 98 %, u vysoce rizikových 86 % ( $p = 0,003$ ). EFS dosa-

hovalo 95 % u pacientů se standardním rizikem proti 83 % u vysoce rizikových ( $p = 0,03$ ). Riziko relapsu ve 3 letech činilo 4 % a bylo obdobné v obou skupinách.

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

## Závěr

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

(*eza*)

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

**PSNPO**

Pracovní skupina nutriční péče v onkologii

**Novinka**

## Doporučení pro nutriční péči v onkologii – stručný praktický průvodce

### Brožury jsou k dostání na:

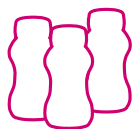
- Webových stránkách ČOS  
[www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)
- Odkazu:  
[www.bit.ly/priruckypropraxi](http://www.bit.ly/priruckypropraxi)

Publikace je vydána za podpory:

**NUTRICIA**  
**Oncology**



## Výživa speciálně vyvinutá pro pacienty s nádorovým onemocněním



3 lahvičky  
denně

### UNIKÁTNÍ SLOŽENÍ

(ve 3 lahvičkách)

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



125 ml

### MALÝ OBJEM

- Malý objem 125 ml  
pro snadné užívání



### SPECIÁLNÍ PŘÍCHUTĚ

- Cappuccino
- Pomeranč a citrón
- Broskev a zázvor

**BEZ  
DOPLATKU!**

**SLOŽENÍ**  
**PŘÍCHUTĚ**  
**OBJEM**



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

# Onkologický screening u pacientů s nevyprovokovanou žilní trombózou

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

## Současný diagnostický standard

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

## Metaanalýza – výsledná zjištění

Do této metaanalýzy bylo zahrnuto 10 prospektivních studií publikovaných v letech 2007–2016. Vyloučeny byly vzhledem k možnému selektivnímu *bias* retrospektivní studie. Celkem bylo v 10 studiích sledováno 2316 dospělých

účastníků a doba sledování se pohybovala mezi 12 a 24 měsíci. Průměrný věk pacientů byl 60 let, u 58 % byl proveden podrobnější screening.

Analýzou 7 studií sledujících výskyt onkologického onemocnění během prvních 12 měsíců po výskytu VTE byla u těchto pacientů zjištěna intervalová prevalence nádorového onemocnění 5,2 % (95% CI 4,1–6,5). První screening odhalil nádorové onemocnění u 3,5 % pacientů a v následujících 12 měsících bylo diagnostikováno 1,6 % pacientů s malignitou. Podrobnější screening zachytil více nemocných s malignitou při iniciálním přešetření ve srovnání s limitovaným screeningem, ale tento rozdíl se smazal po 12 měsících sledování.

Nejčastěji byly diagnostikovány kolorektální karcinom (17 %), nádory plic (15 %) a pankreatu (11 %). Pravděpodobnost onkologické diagnózy silně souvisela s věkem pacientů (0,5 % diagnostikovaných nádorů u pacientů mladších 40 let vs. 9,1 % u pacientů starších 80 let).

Prevalence onkologického onemocnění stoupala lineárně s věkem a byla 7× vyšší u pacientů starších 50 let.



Studie srovnávající prevalenci onkologické diagnózy u pacientů podstupujících podrobná screeningová vyšetření (CT, PET) s pacienty podstupujícími limitovaný screening (anamnéza, krevní obraz, fyzikální vyšetření) prokázala 2× vyšší pravděpodobnost zachycení okultního nádoru. Tento rozdíl nebyl pozorován u pacientů s nádorem v časném stadiu.

## Závěr a diskuse

Zjištěná prevalence onkologických onemocnění u pacientů s VTE do 1 roku od diagnózy (5,6 %) je

ve srovnání s dříve publikovanou studií o polovinu nižší. Možným vysvětlením je vyloučení retrospektivních studií, náchylných k selektivnímu *bias*. Limitacemi této studie jsou rozdíly v charakteristikách pacientů, poměrně krátká doba sledování a nedostupnost dlouhodobých dat týkajících se mortality.

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

(alz)

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

# Využívání metod alternativní medicíny u pacientů hematologické a onkologické kliniky

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

## Onkologicky nemocní a alternativní medicína

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

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

## Dotazníkové šetření

Studie probíhala formou neanonymního dotazníkového šetření u ambulantních pacientů a průzkumem jejich zdravotních záznamů. Vyhodnoceno bylo celkem 1016 jednotlivých dotazníků, v 904 případech bylo odpovězeno na otázku, zda dotazovaný užívá či užíval metod KAM. 14 % nemocných se léčilo s poruchami krevní srážlivosti, 17 % mělo solidní nádor a 68 % hematolo-

gické onemocnění, z čehož většinu tvořily krevní malignity. Nebyli zařazeni pacienti, kterým byla poskytována paliativní péče.

## Metody KAM

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

## Informace o metodách KAM a jejich poskytování

O konkrétní metodě byli pacienti informováni nejčastěji přáteli a rodinou (24 %), lékařem (23 %), z tištěných médií (18 %) nebo od léčitele (16 %). Překvapivě malá část uváděla jako zdroj informací internet (8 %).

Samotná léčba pak byla poskytnuta nejčastěji lékařem (29 %), léčitelem (14 %) nebo si ji pa-

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

cient obstaral sám (13 %). Ze strany lékaře byla neřídka poskytována homeopatie, naopak nemocní sami si nejčastěji „ordinovali“ fytoterapii. 66 % pacientů utratilo za svou KAM léčbu méně než 100 € měsíčně.

## Motivace nemocných

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

## Výměna informací s onkologem

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

nalezen pouze ve 41 % případů. Přesto 54 % uživatelů KAM uvedlo, že nemají obavy z diskuse o KAM se svým lékařem.

Výměna informací ohledně samoléčby nebo využívání služeb léčitelů či dalších poskytovatelů KAM by měla být součástí péče o onkologického pacienta. Nemocní často užívají metody KAM souběžně s onkologickou léčbou, a hrozí tak riziko interakcí a ovlivnění léčby. V Německu se ukázalo, že velká část pacientů je diskusi se svými lékaři o metodách KAM otevřená.

(jam)

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

# Vemurafenib v léčbě generalizovaného melanomu – kazuistika

Pacient, ročník narození 1981, přichází s výskytem rezistence v axile vlevo na extramurální chirurgické pracoviště, kde je 10. 1. 2012 indikována excize útvaru. Jednalo se o patologickou uzlinu velikosti 30 mm, histologické vyšetření prokazuje infiltraci uzliny solidně alveolárně uspořádaným epiteloïdním tumorem, maligním melanomem s vysokou mitotickou aktivitou. S nálezem pacient odeslán do MOÚ.

V anamnéze neudává žádnou excizi pigmentového névu. Z celkových příznaků popisuje menší chuť k jídlu, od léta 2011 zhubl asi o 7 kg. Při celkovém vyšetření na trupu četnější pigmentové névy, nad levou lopatkou nelze vyloučit regredovaný pigmentový névus. Celkové vyšetření na PET/CT v únoru 2012 prokazuje patologické lymfatické uzliny vlevo supraklavikulárně a v hloubi levé axily.

Na chirurgii MOÚ provedena v únoru 2012 disekce levé axily a excize suspektní morfy v oblasti lopatky vlevo. Následně na ORL klinice LF MU a FN Brno provedena disekce krční oblasti vlevo a exenterace nadklíčku vlevo. Ve všech disekovaných lymfatických oblastech prokázány metastázy melanomu. Na kůži byl odstraněn pigmentový névus. Vzhledem k riziku recidivy onemocnění byla v květnu a červnu 2012 provedena pooperační radioterapie 25 × 2,0 Gy na oblast disekovaných uzlin (axila, nadklíček a krk vlevo).

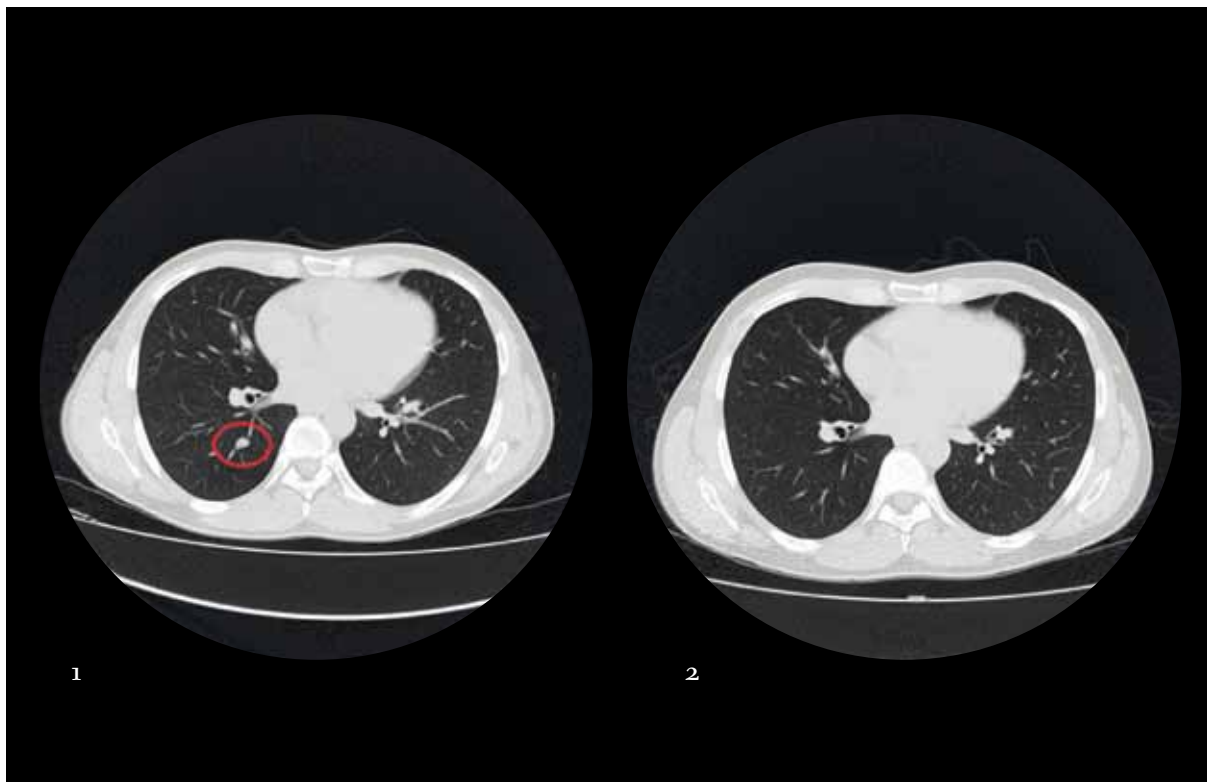
V dalším období pacient sledován. Vzhledem k vysokému riziku relapsu proběhlo přešetření v říjnu 2012. Na CT hrudníku, břicha a pánve zachyceny oboustranné plicní metastázy (*obr. 1*) a dále zachyceny difuzní metastázy do skeletu. V levém nadklíčku a levé axile byly pouze pooperační změny. Na scintigrafii skeletu bylo

prokázáno mnohočetné kostní postižení. Onemocnění zůstává asymptomatické. Vzhledem k průkazu generalizace onemocnění u pacienta vyšetřena mutace *BRAF*, která byla pozitivní, a proto byla v říjnu 2012 zahájena systémová léčba vemurafenibem. V podpůrné léčbě při kostní generalizaci byl nasazen denosumab. Vemurafenib byl podáván v plných dávkách, tj. 960 mg 2 × denně. Tolerance léčby byla dobrá. Z celkových projevů se objevily artralgie a lehká únava a nevolnost. Na kůži se vyskytl difuzní exantém, nebyly zaznamenány projevy vzniku spinocelulárního karcinomu. Hematologická toxicita nebo zhoršení biochemických hodnot byly klinicky nevýznamné.

Při přešetření byla zaznamenána postupná regrese viscerálních metastáz. Na CT v říjnu 2013 byla popsána kompletní remise plicních metastáz (*obr. 2*) při přetrvávajícím difuzním metastatickým postižením skeletu. V průběhu léčby rovněž ustupovaly celkové projevy jako nevolnost, artralgie, únava, dyspeptické potíže i exantém. Psychický stav pacienta se výrazně zlepšil, a tak se mohl vrátit do svého zaměstnání. Onemocnění bylo nadále bez projevů algického syndromu. Částečná metabolická regrese všech kostních metastáz byla následně popsána na scintigrafii skeletu v červnu 2014. Nová ložiska se neobjevila.

Terapie vemurafenibem probíhala do září 2015, kdy se objevily symptomy nitrolební hypertenze. Na CT vyšetření popsán tumor frontálně. Neurochirurg indikuje při celkově stabilizovaném onemocnění intervenci. V září 2015 byla provedena totální resekce tumoru frontálně, histologicky potvrzena metastáza melanomu. V prosinci 2015 dochází k lokální recidivě mozkové metastázy. Progrese byla operabilní,





Obr. 1 – CT nález hrudníku, břicha a pánve: zachyceny oboustranné plicní metastázy a dále difuzní metastázy do skeletu

Obr. 2 – Na CT popsána kompletní remise plicních metastáz při přetrvávajícím difuzním metastatickém postižení skeletu

ihned byla provedena resekce. Následně proběhla ještě pooperační radioterapie. Pacient s vyčerpanými možnostmi onkologické terapie byl předán na symptomatickou léčbu do paliativní ambulance. *Exitus letalis* nastává v květnu 2016 za příznaků centrální symptomatologie.

Léčbou vemurafenibem u generalizovaného melanomu bylo dosaženo výrazné odpovědi. Byla zaznamenána nejen u viscerálních, ale

i u kostních metastáz. V průběhu léčby dochází po dosažení remisi k dlouhodobé stabilizaci onemocnění, která trvala téměř 3 roky. Pacient toleroval léčbu velmi dobře při zachované dobré kvalitě života.

**MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.**  
*Klinika komplexní onkologické péče,  
 Masarykův onkologický ústav, Brno*

# Technologie sekvenování nové generace: celogenomové, celoexomové a cílené – hotspot – sekvenování

## Základní principy sekvenování nové generace

**Sekvenování nové generace** (NGS – *next generation sequencing*) vykazuje oproti tradičním metodám používaným pro detekci genomových variant řadu výhod. Tradiční technologie jako Sangerovo sekvenování, sekvenčně specifická PCR nebo fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) jsou vždy cílené pouze na konkrétní gen nebo variantu. V současné době, kdy je v onkologii často nezbytné paralelní vyšetřování většího množství genů/variant, kladou tyto konvenční metody vyšší nároky na množství biologického materiálu, často opakované biopsie a také delší čas do poskytnutí výsledků, protože jednotlivá vyšetření musejí být prováděna vždy nezávisle na sobě. Oproti tomu NGS umožňuje paralelní testování většího množství genů, případně celého exomu či genomu, a to i od většího množství pacientů v jednom experimentu. Tento přístup je spojen s nižšími nároky na množství vstupního biologického materiálu, a především s redukcí času do poskytnutí výsledků vyšetření, což má v onkologii zásadní význam.

NGS je založeno na masivním paralelním sekvenování mnoha fragmentů DNA. Tato technologie někdy bývá označována také jako vysokokapacitní sekvenování, hluboké sekvenování nebo sekvenování druhé generace. V současnosti již existuje řada technologií (nejčastěji používané *Illumina* a *Ion Torrent*) umožňujících diagnostickou aplikaci NGS. Napříč všemi platformami jsou zachovány základní principy NGS. **Technologie NGS umožňuje sekvenovat DNA**, a i když 3 základní typy genomových variant – jednonukleotidové záměny (SNV), variabilita v počtu kopií genů (CNV) a krátké inserce

a delece (*indels*) – lze identifikovat na úrovni nádorové DNA, neméně důležité **fúzní geny** detekujeme pomocí **analýzy nádorové RNA**. Na jednu kopii fúzního genu v nádorovém genomu totiž připadají řádově stovky až tisíce kopií jeho RNA transkriptu. Detekci fúzních genů na úrovni RNA proto ve srovnání s DNA dosahujeme mnohonásobně vyšší citlivosti. Před vlastní sekvenační reakcí je ovšem nezbytné provést **přepis (reverzní transkripci) nádorové RNA do cDNA**.

**Prvním krokem NGS je příprava vzorku DNA** pro účely sekvenace neboli příprava tzv. sekvenační knihovny. V tomto kroku je vždy zahrnuta izolace DNA ze vzorku nádoru (případně přepis nádorové RNA do cDNA), fragmentace DNA, navázání tzv. adaptorových sekvencí na konce fragmentů DNA, což umožní jejich globální namnožení (amplifikaci), a dále jejich fixaci na solidní povrch.

Následně, **ve druhém kroku**, dochází k vlastní **sekvenaci syntézou**. K imobilizovaným fragmentům DNA jsou komplementárně připojovány jednotlivé nukleotidy (ACTG), což je spojeno s emisí vždy jiného fyzikálního signálu zachycovaného detektorem.

Takto získané sekvence jednotlivých fragmentů jsou **ve třetím kroku bioinformaticky analyzovány**. V první fázi jsou získané sekvence **přiřazovány (*alignment*) k referenčnímu genomu** či sekvenci považované za sekvenci referenční. Následně probíhá analýza, jejímž cílem je **nalézt varianty v sekvenovaném vzorku DNA (*variant calling*)**, poté **anotace nalezených variant** a dále nejsložitější krok bioinformatické analýzy, kterým je

**filtrování nalezených variant.** Zde jsou postupně eliminovány varianty podle různých kritérií, v první fázi automaticky (například dle schopnosti varianty měnit strukturu kódovaného proteinu, tzv. nesynonymní varianty) a následně manuálně (například filtrování podle klinické evidence). Cílem je zúžit seznam nalezených variant na takové, které jsou biologicky relevantní v kontextu daného nádorového onemocnění (*drive* mutace) a optimálně také klinicky relevantní (*actionable* mutace) s jasným dopadem pro terapeutické plánování. *Workflow* technologie sekvenování nové generace je shrnuto na *obr. 1*.

Představíme-li si konkrétní pozici v lidském genomu, resp. genu, např. *BRAF* V600E (v sekvenaci genu pro *BRAF* to odpovídá pozici a záměně c. 1799T > A), počet fragmentů DNA získaných z nádorového vzorku topologicky pokrývajících tuto pozici určuje, kolikrát bude daná pozice genu v sekvenační reakci tzv. přečtena, tedy jaká bude v dané pozici **hloubka čtení** (*sequencing depth*), resp. jaké zde bude pokrytí neboli **coverage**.

Představme si, že máme biologický vzorek tvořený tisícem buněk, ze kterých je 50 % nádorových. Z těchto 500 nádorových buněk 400 buněk vykazuje heterozygotní stav pro aktivační mutaci *BRAF* V600E – to je 40 % všech buněk obsahuje mutaci v jedné alele, tzn. 20 % DNA ve vzorku nese mutaci. Pokud danou pozici při sekvenaci přečteme s hloubkou čtení 20X, teoreticky 4 z 20 čtení zachytí mutovanou alelu A, 16 z 20 čtení potom nemutovanou alelu T.

## Základní aplikace sekvenování nové generace

Za dvě základní aplikace NGS lze považovat **sekvenaci genomové DNA nebo jejich částí** s cílem identifikovat SNV, CNV a *indels* a dále **sekvenaci transkriptomu, tzv. RNAseq**; technicky se jedná o sekvenaci DNA získané přepisem nádorové RNA s cílem identifikovat

přítomnost fúzních genů. Z hlediska genomové DNA lze potom sekvenovat zárodečnou DNA (germinální varianty), získanou obvykle z periferních leukocytů či buňkami stěru, zpravidla pro účely klinické genetiky, případně DNA nádorovou (somatické varianty), získanou izolací ze vzorku nádorové tkáně pro účely terapeutického plánování.

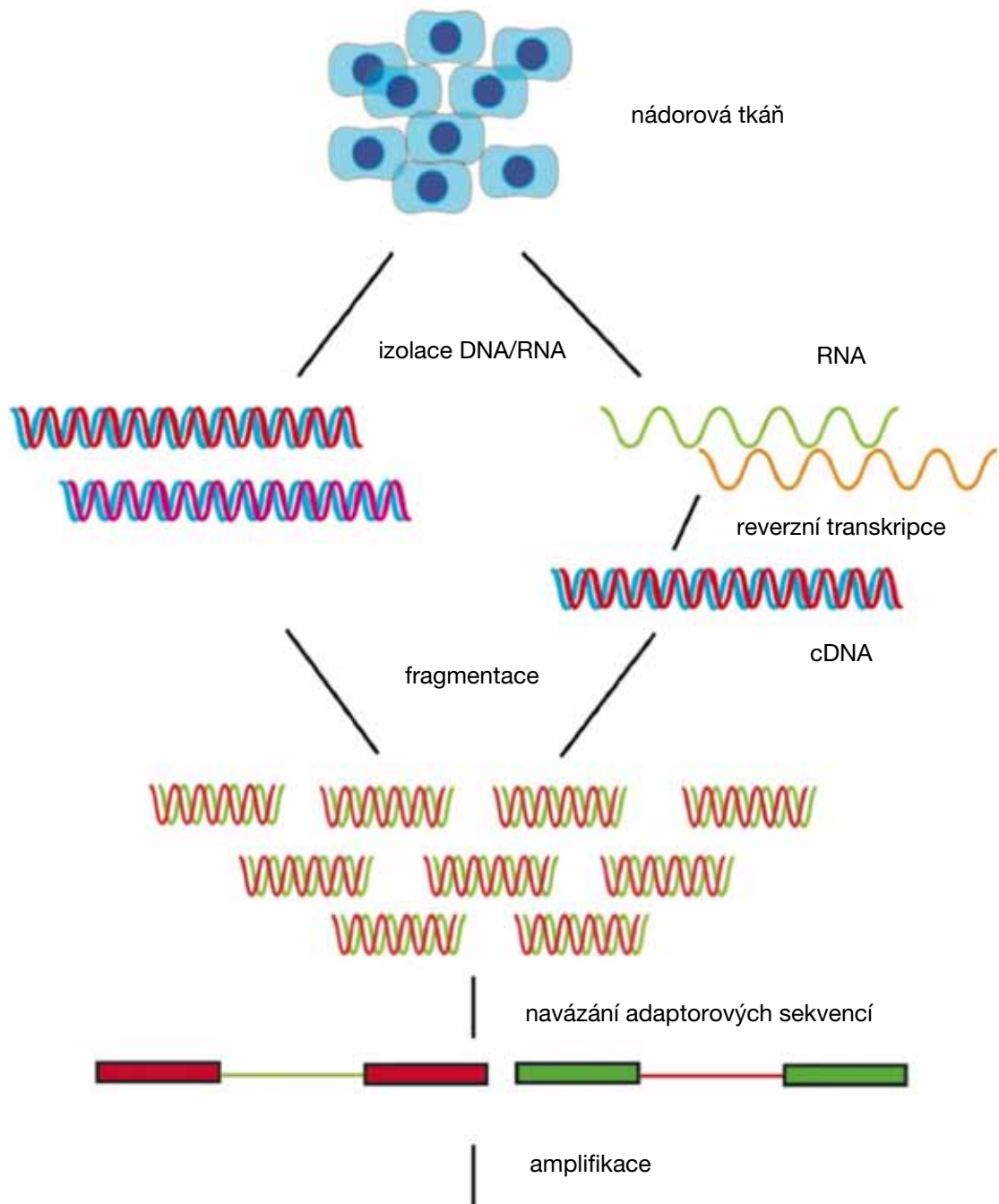
Z hlediska tzv. **šíře pokrytí** (*breadth of coverage*) neboli procenta genomu pokrytého sekvenační reakcí dělíme základní aplikace NGS na **celogenomové sekvenování (WGS – whole genome sequencing)**, **celoexomové sekvenování (WES – whole exome sequencing)** a **cílené (hotspot) sekvenování, založené na použití tzv. sekvenačních panelů (srovnání v tabulce)**.

**Celogenomové sekvenování** umožňuje detekovat všechny typy variant napříč celým genomem, v kódujících (tzv. exom) i nekódujících oblastech, a tak umožňuje identifikovat i nové, dříve nepopsané nádorové varianty. Srovnání zárodečného genomu s genomem nádorovým poskytne skutečně komplexní pohled na specifické změny přítomné v nádorovém genomu. Nicméně množství dat získané pomocí WGS klade vysoké nároky na jejich interpretaci, a to především v případě náhodných potenciálně rizikových, ale těžce interpretovatelných nálezu.

**Celoexomové sekvenování** svojí šíří pokrývá pouze kódující oblasti genomu, tedy přibližně 1% z jeho celkové sekvence. Nicméně přibližně 85% patogenních variant se nachází právě v kódujících oblastech, což činí výstupy WES oproti WGS jednodušší z hlediska interpretace. Nižší šíře pokrytí WES umožňuje oproti WGS větší hloubku čtení, a tak i vyšší senzitivitu pro záchyt variant v heterogenním vzorku nádorové tkáně. Z hlediska klinicky významného informačního obsahu WES představuje velice dobrou alternativu k WGS.

V současnosti je pro účely precizní onkologie nejvíce používáno cílené (*hotspot*) sekvenování

# 1. příprava sekvenanční knihovny



## 2. sekvenování

## 3. bioinformatická analýza

(přiřazování referenčního genomu, hledání a filtrování variant)

Aplikace NGS	Popis	Výhody	Nevýhody
Celogenomové sekvenování (WGS)	stanovení kompletní sekvence genomové DNA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poskytuje sekvence kódujících i nekódujících oblastí genomu</li> <li>• Představuje nejkomplexnější způsob charakterizace genomové DNA</li> <li>• Velký význam z hlediska translačního onkologického výzkumu</li> <li>• Umožňuje výpočet mutační nálože (TMB)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Velké množství získaných dat klade vysoké nároky na jejich interpretaci, a to především v případě náhodných potenciálně rizikových nálezů</li> <li>• Finanční a časová náročnost</li> </ul>
Celoexomové sekvenování (WES)	stanovení sekvence přibližně 1% genomové DNA představující kódující oblasti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Většina patogenních variant (85%) leží v kódujících částech genomu</li> <li>• Funkční dopady těchto variant jsou lépe interpretačně uchopitelné</li> <li>• Oproti WGS umožňuje větší hloubku čtení</li> <li>• Umožňuje výpočet mutační nálože (TMB)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumožňuje identifikaci variant v nekódujících oblastech genomu</li> <li>• Problém s náhodnými potenciálně rizikovými nálezy</li> </ul>
Cílené ( <i>hotspot</i> ) sekvenování (sekvenační panely)	stanovení sekvence vybraných genů, případně vybraných genomových oblastí	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Méně finančně a časově náročné</li> <li>• Cílení na konkrétní geny a varianty (<i>hotspoty</i>) umožňuje jejich snadnou klinickou interpretaci</li> <li>• Malé riziko náhodných nálezů</li> <li>• Vysoká senzitivita</li> <li>• Metodika umožňuje snadnější optimalizaci a standardizaci ve srovnání s WGS a WES</li> <li>• Umožňuje výpočet mutační nálože TMB (při počtu genů na panelu &gt; 200)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Největší limitací je nízká šíře pokrytí, determinovaná počtem sekvenovaných genů, která může vést k nezachycení potenciálně klinicky významné varianty (s rostoucím počtem genů pokrytých panelem tato limitace úměrně ztrácí na významu)</li> </ul>

založené na tzv. **sekvenačních panelech**. V rámci tohoto přístupu je sekvenován předem definovaný panel řádově desítek až stovek genů významných v nádorové biologii, případně pro terapeutické plánování. Tento přístup má oproti WGS a WES řadu výhod především z praktického hlediska. Ještě menší šíře pokrytí, než má WES, umožňuje větší hloubku čtení, a tedy nejvyšší senzitivitu, což může mít svůj význam především u nádorových biopsií s nízkým zastoupením nádorových buněk. Sekvenační panely jsou méně finančně nákladné, jsou jednodušší z hlediska interpretace a nevedou k náhodným nálezům. Z hlediska technologického umožňují panely lepší optimalizaci sekvenačního protokolu a vyšší míru jeho standardizace.

Mezi komerčně nabízenými sekvenačními panely se setkáme s panely obsahujícími jak desítky, tak i stovky genů, přičemž s narůstajícím počtem genů zařazených do panelu logicky narůstá také pravděpodobnost záchytu klinicky relevantní mutace a rovněž přesnost výpočtu tzv. mutační nálože nádoru – viz níže. Na druhou stranu cílené (*hotspot*) sekvenování nikdy nepokrývá všechny potenciálně klinicky relevantní genomové varianty, a pravděpodobnost jejich záchytu pomocí WGS a WES bude proto vždy vyšší. Informace o individuálních nádorových exomech či genomech má rovněž významnou hodnotu pro translační výzkum v onkologii.

Ať již použijeme kteroukoliv z výše uvedených aplikací genomového sekvenování, je možné její výstupy použít pro **výpočet tzv. mutační nálože nádoru** neboli TMB (*tumor mutational burden*). V případě sekvenačních panelů lze výpočet TMB provést pouze v případě, že panel pokrývá > 200 genů. Teprve od tohoto limitního počtu genů začíná hodnota TMB získaná ze sekvenačního panelu korelovat s TMB získanou pomocí WGS a WES. TMB je definována jako počet nesynonymních (protein měnících) mutací na 1 Mb (na milion bází) DNA a jeho hodnota může sloužit jako citlivý ukazatel odpovědi na protinádorovou imunoterapii.

## Role sekvenování nové generace ve fungování molekulárně onkologické indikační komise

Použitím jakékoliv z výše uvedených aplikací NGS získáme více či méně komplexní informace o individuálním nádorovém genomu. Tyto informace jsou použity jako podklad pro přípravu detailních výsledkových protokolů obsahujících přehled klinicky relevantních variant a stupeň klinické evidence jejich vztahu ke konkrétnímu preparátu a léčebné odpovědi. Takto připravené protokoly jsou následně projednávány v kontextu celkového klinického stavu pacienta na **multioborové molekulárně onkologické indikační komisi (MTB – molecular tumor board)** s cílem vytvoření individuálního terapeutického plánu založeného na biologických vlastnostech daného tumoru.

**prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.**  
CEITEC, Masarykova Univerzita Brno  
Masarykův onkologický ústav, Brno

### Zdroje:

1. Moorcraft S. Y., Gonzalez D., Walker B. A. *Understanding next generation sequencing in oncology: a guide for oncologists. Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 96 (3): 463–474.
2. Strom S. P. *Current practices and guidelines for clinical next-generation sequencing oncology testing. Cancer Biol Med* 2016; 13 (1): 3–11.
3. Carter T. C., He M. M. *Challenges of identifying clinically actionable genetic variants for precision medicine. J Healthc Eng* 2016; 3617572, doi: 10.1155/2016/3617572.

*Komplexní genomové profilování (CGP) na bázi ctDNA*

# Zkoumá cirkulující nádorovou ctDNA extrahovanou z krve pomocí sekvenování nové generace<sup>1,2</sup>

## NÁDOROVÁ TKÁŇ

Apoptóza  
Nekróza  
Sekrece



## ZDRAVÁ TKÁŇ

(Hlavní zdroj 'cell-free' cfDNA)

Apoptóza

Uvolněná nádorová ctDNA

Uvolněná cfDNA

- Cirkulující buňky uvolňují DNA po lýze
- Krev obsahuje cirkulující DNA uvolněnou ze zdravé tkáně 'cell-free' (cfDNA) a nádorové tkáně (ctDNA)
- ctDNA je fragmentována a její obsah je malý, závislý na typu nádoru a pacientovi
- CGP na bázi ctDNA používá specifické ctDNA extrakce pro přesnou identifikaci jedinečných ctDNA fragmentů z jediného odběru krve
- Následné využití sekvenace nové generace a bioanalytické algoritmy umožňují detekci genomových změn s vysokou senzitivitou a specificitou u desítek nádorových genů<sup>1,2</sup>
- Porozumění molekulární jedinečnosti každého nádorového onemocnění pak může pomoci personalizovat léčbu na míru každého pacienta<sup>2,3</sup>

*Komplexní genomové profilování (CGP) na bázi ctDNA rozšiřuje výhody komplexního genomového profilování<sup>1,2</sup>*

### Lze použít, když:

1. Tkáňová biopsie není proveditelná
2. Množství tkáně pro analýzu je nedostatečné
3. Je podezření na progresi onemocnění

CZ/ONCO/0119/0002

Do not copy or distribute, 2018 Roche s.r.o. All rights reserved.

ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F  
Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8  
[www.mojemedicina.cz/cs\\_cz/phc.html](http://www.mojemedicina.cz/cs_cz/phc.html)

#### Reference

1. FoundationACT® Technical Specifications, 2018. Available at: [www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-act](http://www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-act) (přístup červen 2018).
2. Clark TA, et al. Analytical Validation of a Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Genomic Profiling of Cell-Free Circulating Tumor DNA. *J Mol Diagn*. 2018 Jun 22. pii: S1525-1578(17)30527-5. doi: 10.1016/j.jmoldx.2018.05.004. [Epub ahead of print]
3. Petruželka L. Které nádory jsou skutečně vzácné?, *Onkol Revue* 2018;5(4):1-5

# pr<sup>+</sup>Lékaře.cz

největší informační zdroj pro lékaře



Přináší současné poznatky z medicíny  
a celoživotní vzdělávání

- ⊕ Oborová témata a články
- ⊕ Kreditované online kurzy ČLK a SLK
- ⊕ Videozáznamy z kongresů
- ⊕ Více než 60 vědeckých časopisů včetně archivu
- ⊕ Specializované zpravodaje  
– žádné informace Vám neuniknou!



**REGISTRACE  
A VSTUP JE ZDARMA**

[www.prolekare.cz/registrace](http://www.prolekare.cz/registrace)