

Metronomická chemoterapie u karcinomu prsu

Tomáš Svoboda

Komplexní onkologické centrum FN Plzeň

Metronomická léčba je léčebnou metodou dlouhodobého podávání nižších dávek léčiv (nejčastěji cytostatik) v kratších intervalech nebo kontinuálně. Je spojena především s nižší toxicitou, lepší tolerabilita však není alterována zhoršením léčebného účinku. Naopak, v řadě studií byla prokázána účinnost vyšší. Navíc je spojena se zlepšením kvality života a compliance pacientek, k čemuž přispívá převážně perorální (p.o.) způsob aplikace. Nelze se tedy divit, že se tento způsob léčby dočkal výrazné renezanace a je využíván stále častěji.

Klíčová slova: metronomická léčba, chemoterapie, cílená léčba, cyklofosfamid, vinorelbin, capecitabin, nákladová efektivita, tolerance léčby.

Metronomic chemotherapy in breast cancer

Metronomic therapy is a treatment method based on a long-term administration of low drug doses (mainly cytotoxics) in shorter intervals or continuously. It is associated with lower toxicity, however, better tolerability is not linked with treatment results worsening. On the contrary, higher effectivity was shown in many trials. Moreover, there is a quality of live improvement and better patient's compliance with metronomic therapy mainly due to oral form of therapy application. So there is no wonder we can see a rebirth of this treatment type and it's use more frequently already now.

Key words: metronomic therapy, chemotherapy, targeted therapy, cyclophosphamide, vinorelbin, capecitabine, cost-effectivity, treatment tolerability.

Úvod

Karcinom prsu je nejčastějším nádorovým onemocněním u žen a přes obrovské pokroky v cílené léčbě s nižší toxicitou nebo přinejmenším jejím odlišným a přijatelnějším profilem, zůstává v řadě případů chemoterapie jedním ze základů léčby. U nádorů hormonálně nezávislých a u pacientek s hroící viscerální krizí vlivem rozsáhlého či významně symptomatického postižení bez ohledu na stav hormonálních receptorů, představuje základní léčebnou modalitu.

Vlastní chemoterapie u karcinomu prsu má mnoho podob a využití. Dostatek dat má například indikace této systémové léčby v neoadjuvanci za účelem dosažení resekability, umožnění parciálního chirurgického výkonu a při dosažení patologické kompletní regrese možná i prodloužení přežití. U pacientek po odstranění lokálně

pokročilého tumoru s uzlinovým postižením je na místě chemoterapie adjuvantní. Spíše vzácně lze použít speciální techniky aplikace chemoterapie, jako intraarteriální u metastatického postižení jater, intrapleurální při opakované tvorbě fluidothoraxu apod. Běžné je rovněž využití této metody léčby u onemocnění primárně diseminovaného nebo s nově zjištěnou generalizací v jakémkoliv odstupu od předchozí léčby nádoru lokalizovaného. V této indikaci však již bohužel nelze hovořit o léčbě kurativní, neboť přežití pacientek je limitováno a prakticky všechny na toto onemocnění zemřou. Jelikož celkové vyléčení nelze dosáhnout ani moderní cílenou terapií nebo kombinací obou těchto metod systémové léčby, je nutno zvažovat různé modifikace používaných léčebných režimů s cílem zajištění především co nejlepší tolerance, která povede

ke zlepšení kvality života a zmírnění symptomů. Jednou z dlouhodobě vyzkoušených, známých a i z pohledu terapeutického potenciálu využitelných metod je metronomická aplikace cytostatik nebo kombinovaných režimů.

Využití metronomické léčby u karcinomu prsu

V léčbě jakéhokoliv pokročilého nebo metastatického onemocnění, karcinom prsu nevyjímaje, je v první linii indikována nejúčinnější kombinace. Její efekt však bude limitovaný a dříve nebo později dojde k progresi nádorového postižení. Stejně jako u pacientek, kde nelze náročnou léčbu podat od počátku, bude tedy na místě řešení problému, jak pokračovat v terapii následně. Jejím cílem by mělo být dosažení maximálního možného benefitu a počtu odpo-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., svobodat@fnplzen.cz

KOC FN Plzeň, Alej Svobody 923/80, 323 00 Plzeň-Lochotín

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(4): 161–165

Článek přijat redakcí: 24. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 27. 6. 2016

vědí a současně co nejlepší tolerance a kvality života. Klasická chemoterapie je totiž koncipována na principu zničení největšího možného počtu nádorových buněk díky užití maximální tolerované dávky, což je spojeno s toxickým ovlivněním řady tělesných systémů a horší tolerancí pacienty. Jinou možností je využití metronomické léčby fungující na principu chronického, dlouhodobého podávání nízkých dávek léku s minimální toxicitou bez prodloužování intervalů mezi dávkami, tedy za premise „méně znamená více“. Vlastní název „metronomická chemoterapie“ byl poprvé použit Hanahanem v r. 2000 v editoriu laboratorních prací Folkmana a Kerbela a následujících 15 let přineslo přerod z postupu laboratorního do klinických studií a praxe (1).

Preklinické a klinické studie prokazují, že takto podávaná léčiva fungují nejčastěji mechanismem antiangiogenním, což dokladují poklesy sérové koncentrace vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) provázené vzestupem trombospodinu-1 nebo mechanismem inhibice místních a cirkulujících endoteliálních buněk a cirkulujících endoteliálních progenitorových buněk. Pozitivně působí rovněž znovuoobnovení imunitní odpovědi (možná nižší zátěž organismu při menších dávkách chemoterapie v porovnání se standardními režimy, což bylo prokázáno na příkladě indukce imunogenní smrti nádorových buněk, posílením antigenní prezentace při tvorbě dendritických buněk a preferenční deplecí regulačních T-lymfocytů, Treg), inhibicí poolu nádorových kmenových buněk či zrušení protumorigenního a prometastatického účinku potvrzeného při podání standardní chemoterapie.

Metronomická chemoterapie je v porovnání se standardní chemoterapií lépe tolerována, méně toxická a přesto srovnatelně efektivní. Lze to ostatně doložit v naprosté většině provedených studií, jak je uvedeno níže (2).

Využití standardních cytostatik

Primárně lze myslet především na monoterapii, jejíž indikace je preferována a má dostatek dat hlavně u pacientek vyššího věku nad 75 let. Využit lze nízké dávky capecitabinu, vinorelbina v dávce 30 mg/m² ob den či 3x týdně (3) nebo cyklofosfamid, vše p.o. do progresu nebo výraznější toxicity.

Zřejmě nejčastěji používanou metronomickou kombinací je vinorelbin s capecitabi-

nem. Ve studii II. fáze VICTOR-26 byly podávány v dávkách 40 mg 3x týdně a 500 mg 3x denně v 1. nebo dalších liniích léčby pokročilého HER2 negativního karcinomu prsu. Zajímavé bylo, že klinický benefit se proti očekávání prakticky nelišil podle linie léčby (81 % v první vs. 73 % ve druhé a vyšší linii), tuto kombinaci lze tedy zřejmě využít kdykoliv. Tolerabilita byla výborná a toxicita vyššího stupně závažnosti se objevila jen v minimálním počtu případů a nebyla dávkově kumulativní. Ostatně prací zabývajících se p.o. kombinací capecitabinu s vinorelbinem (XENA) byla publikována již celá řada, např. v paliativní léčbě má jeden z největších světových souborů právě plzeňské pracoviště (4).

Oblíbenou kombinací p.o. léčiv je capecitabin s cyklofosfamidem (režim XC v dávkách 1 657 mg/m² a 65 mg/m² denně ve 2 dávkách po dobu 14 dní v 3týdenním cyklu do progresu nebo toxicity. U výrazně předléčených nemocných bylo dosaženo počtu odpovědí (RR) 40,3 % a mediánu času do progresu (TTP) 273 dní a celkového přežití (OS) 1 045 dní s velmi přijatelnou toxicitou – např. hand-foot syndrom (HFS) se objevil jen v 19,7 % případů a nebyl vyššího stupně závažnosti (5).

Publikovány jsou však i práce založené na polychemoterapii, byť nejlépe podávané p.o. formou. Podle jedné z nich (6) lze bez potíží podávat kombinaci methotrexátu 2,5 mg 2x týdně s cyklofosfamidem 50 mg denně a capecitabinem 500 mg 2x denně. Tomu odpovídala také účinnost s 3 % dosažených kompletních remisí (CR), 43,8 % parciálních odpovědí (PR) a 37,7 % stabilizací (SD). Přestože se jednalo o možnost využití tohoto postupu v ekonomicky chudších zemích, potvrzená efektivita a dobrá tolerance nasvědčuje univerzálnímu využití.

Další možnou trojkombinací je režim VEX založený na vinorelbínu (40 mg 3x týdně), cyklofosfamidě (50 mg denně) a capecitabinu (500 mg 3x denně). Ve studii II. fáze (7) bylo u pacientek s metastatickým karcinomem prsu dosaženo RR 73 % při zařazení v 1. linii a 54 % u nemocných předléčených, mediány TTP v těchto skupinách byly 22, resp. 14 měsíců. U nádorů HER2 pozitivních byl součástí kombinace také trastuzumab.

Stranou zájmu nezůstávají ani novější cytostatika. V otevřené studii II. fáze je u pacientek s metastatickým karcinomem prsu testován eribulin v dávce 0,9 mg/m² i.v. během 2–5 minut den 1+8+15 každých 28 dní (v případě HER2 pozitivní současně s trastuzumabem) (8).

O tom, že metronomická chemoterapie nemusí být pouze součástí léčby pokročilých a metastatických nádorů svědčí studie III. fáze, ve které byla zařazena do adjuvance u pacientek s triple negativním onemocněním (TNBC) stadia II nebo III. Pacientky podstoupily v rámci pooperační léčby režim 3x FEC100 následovaný 3 cykly docetaxelu s či bez carboplatiny, v rameni s carboplatinou pak následovala roční metronomická aplikace methotrexátu s cyklofosfamidem. Ve skupině s prodlouženou léčbou bylo signifikantně delší doby bez známek onemocnění (DFS), OS a ke vzdálenému relapsu došlo jen v 26 % vs. 37 % případů (9).

Vysokou míru rizika relapsu u TNBC je možno minimalizovat metronomickou aplikací capecitabinu. V prospektivní studii II. fáze (10) byl podáván v dávce 500 mg 2x denně 6 měsíců po skončení 6 cyklů režimem FEC100 a radioterapie. Tolerance byla velmi dobrá a nebylo zatím dosaženo mediánu DFS, chybělo však kontrolní rameno. Vhodné by tedy bylo ověření na větším souboru nemocných a s delší dobou sledování.

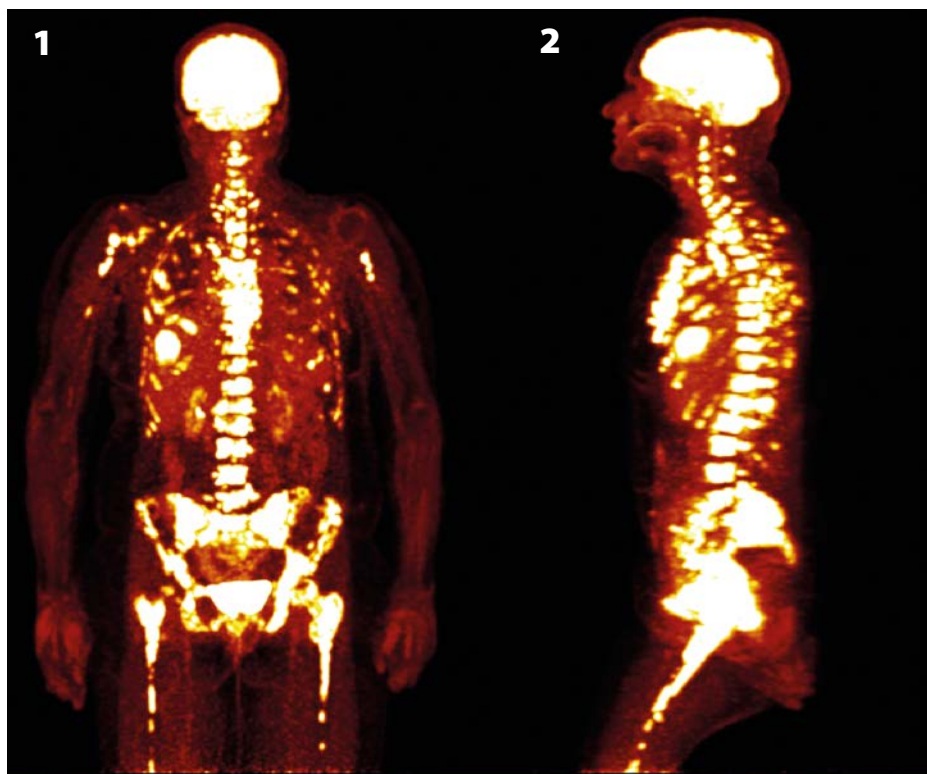
Rovněž u TNBC, ale v zařazení neadjuvantním u lokálně pokročilých nádorů (T2–4a-d, N0–3M0), byla testována metronomická léčba. Jednalo se např. o režim založený na epirubicinu s cisplatinou 1. den následovaný kontinuální infuzí nízkodávkovaného fluorouracilu, po 4 cyklech s pokračováním paclitaxelem den 1+8+15 v 28denním cyklu spolu s cyklofosfamidem 50 mg p.o. denně po dobu 12 týdnů (11). Bylo dosaženo RR 91 % a u 56 % byla potvrzena pCR, jedná se tedy o velice účinnou kombinaci, jejíž toxicita byla překvapivě nízká, jen zcela výjimečně hematologická i nehematologické byly stupně závažnosti 3.

Podobného efektu bylo dosaženo i v další studii neadjuvantní léčby. Ta byla založena na 4 cyklech metronomického paclitaxelu 80 mg/m² i.v. týdně s cyklofosfamidem 50 mg a capecitabinem 1 200 mg/m² denně p.o. s následnými 4 cykly FEC100 po 3 týdnech. V ITT, resp. populaci podle protokolu byl RR 90,0 a 93,9 % a pCR bylo dosaženo u 47,5 resp. 54,5 % pacientek.

Využití cílené léčby

U pacientek s HER2 negativními nádory předléčenými taxany byl použit např. bevazumab. Tato volba je logická v tom, že jako antiangiogenní léčivo by měl bohatě naplňovat hlavní, tj. antiangiogenní mechanismus půso-

Obr. 1, 2. Obrovský rozsah metastatického poškození u pacientky s karcinomem prsu – difuzně skelet, kostní dřeň, meta v játrech (KZM FN Plzeň). Pro elevaci JT a trvalý dřeňový útlum vlivem infiltrace dřeně nebylo možné standardní dávkování paclitaxelu s bevacizumabem, podstupovala léčbu metronomickou s nižší chronicky podávanou dávkou cytostatika s dobrou tolerancí i léčebným efektem



bení metronomické léčby. Pacientkám ve studii (12) bylo podáno alespoň 6 cyklů standardní chemobiaterapie taxanu s bevacizumabem, po kterých pokračovaly v dlouhodobé aplikaci bevacizumabu s capecitabinem nebo vinorelbinem (výjimečně s etoposidem) a v případě hormonální závislosti (v 77,3 %) současně i s léčbou endokrinní. Léčba byla dobře tolerovaná, medián OS 51 měsíců pak naznačuje zlepšenou šanci na dlouhodobou kontrolu onemocnění. V klinické praxi lze rovněž využít – nejčastěji vynuceně při jakékoliv formě intolerance taxanu – jeho metronomické podávání v modifikovaném režimu po 2 týdnech společně s bevacizumabem do progresu onemocnění (obrázek 1, 2).

Běžně používaným léčivem v udržovací léčbě je také lapatinib. V observační studii (12) na pacientkách s HER2 pozitivními nádory byl podáván ve standardní dávce 1 250 mg denně společně s metronomickým capecitabinem 1 500 mg denně. Při klinickém benefitu (CB) 60 % byly potvrzeny i kompletní regrese nádoru, přestože velká část nemocných měla viscerální poškození. Medián OS dosáhl 27 měsíců. Fotosenzitivitu, HFS a průjem bylo možno ovlivnit redukcí dávky.

Jelikož asi 30 % triple negativních nádorů (TNBC) vykazuje zvýšenou expresi EGFR, byla

u silně předléčených žen logicky testována také kombinace capecitabinu 500 mg 3x denně s gefitinibem v dávce 250 mg denně. Tolerance byla výborná a pozitivní odpovědi či alespoň stabilizace bylo dosaženo v 79 % případů.

Metronomický postup v rámci neoadjuvance byl zkoušen v další studii (13). Pacientkám v ní byl podáván týdenní paclitaxel 100 mg/m² intravenózně (i.v.) 8x následovaný 9x týdenním doxorubicinem 24 mg/m² i.v. s p.o. cyklofosfamidem ve fixní dávce 100 mg denně, v kohortě žen s HER2 pozitivními tumory s týdenním trastuzumabem. Právě u nich byla účinnost nejvyšší, problém však představuje vyšší toxicita.

Přestože v běžném použití u karcinomu prsu nejsou, byla prezentována data hovořící o metronomickém podávání topotecanu s pazopanibem (14). V současnosti již probíhá studie III. fáze u pacientek s triple negativními tumory. Dosavadní výsledky jsou povzbudivé, kombinace obou léčiv je dobře tolerována a její účinnost vyšší, než při užití některého z nich v monoterapii.

Využití hormonoterapie

Jedná se o léčbu pacientek s hormonálně senzitivními nádory po selhání předchozí en-

dokrinní terapii inhibitory aromatázy (AI). Kromě běžného převedení na další linii hormonů je k dispozici možnost přidání cílené léčby everolimem nebo u rychle progredujícího onemocnění s hroící viscerální krizí změna na chemoterapii. Pokud lze předpokládat horší toleranci této léčby ve standardní kombinaci, je možné (obdobně jako u karcinomu prostaty) využít kombinaci pokračující endokrinní blokady s metronomicky podávaným cytostatikem. V jedné ze studií (15) bylo porovnáno současné podávání capecitabinu p.o. v dávce 500 mg 3x denně (s možnou redukcí až na 1x denně podle toxicity) a letrozolu proti kombinaci capecitabinu s exemestanem 25 mg denně. Dosaženo bylo RR 70,5 %, a mediánu TTP 9,57 měsíce, tedy velmi dobrého efektu při zcela minimální toxicitě a velmi dobré toleranci.

Metronomickou aplikací capecitabinu s fulvestrantem u postmenopauzálních žen s metastatickými HR+ a HER2- nádory se zabývala studie II. fáze (16). Dávka capecitabinu byla fixní 1 500 mg a 2 000 mg denně podle tělesné váhy pod vs. nad 80 kg, dávkování fulvestrantu podle současného standardu. Medián PFS činil 26,94 měsíce a OS 28,65 měsíce při minimálních nežádoucích účincích souvisejících s léčbou, z nichž lze zmínit prakticky jen HFS.

Na hranici mezi metronomickou kombinací s hormonální a cílenou léčbou je režim cyklofosfamid + letrozol + sorafenib v neoadjuvanci. Po 6 měsících bylo dosaženo velmi dobré odpovědi, vyšší toxicita měla převážně kožní charakter.

Méně obvyklé kombinace metronomické léčby

Pro nižší kardiotoxicitu se jako vhodná možnost léčby u předléčených (průměrně 3 liniemi chemoterapie, vč. antracyklinů) nemocných s metastatickým karcinomem prsu jeví nepegylovaný liposomální doxorubicin (17). Režim zahrnoval podání tohoto léčiva v dávce 30 mg/m² s 5-fluorouracilem 500 mg/m² a vincristinem 0,25 mg/m² vše i.v. po týdnu následně s cyklofosfamidem 50 mg p.o. a prednisonem 20 mg p.o. denně, s ATB profylaxí. Nežádoucí účinky se vyskytly v přijatelné míře, ale přesto více, než by bylo žádoucí – febrilní neutropenie v 9,82 %, slabost v 44,64 % a mukositida v 17,85 % případů. Mediány PFS a OS činily 4,66 a 10,5 měsíce.

Obvykle podávaný cyklofosfamid v dávce 50 mg p.o. denně byl ve studii II. fáze kombinován

s celecoxibem 200 mg 2× denně pacientkám po alespoň 4 liniích chemoterapie zahrnující antracykliny, taxany a capecitabin. Doba do progresu činila 21,1 týdne a u pacientek s dosaženým benefitem dokonce 35,6 týdne, průměrné OS 44,2 týdne. Počet zařazených pacientek nebyl veliký (n = 20), byly však sledovány mnohé markery spojené s odpovědí a její délkou, avšak bez jednoznačného doporučení pro vhodnost jejich stanovování (18). Ve studii však byly hodnoceny důležité parametry související s kvalitou života, která se dlouhodobě nezhoršovala (u 40% pacientek) nebo dokonce zlepšila (v 26,7%) (19).

U nemocných s metastatickým nebo relabující karcinomem prsu byla testována také metronomicky podávaná kombinace irinotecanu (60 mg/m² ve 2hodinové infuzi den 1+8+15 z 4týdenního cyklu) s TS-1 (tegafur-gimeracil-otercil potassium, dávka 80 mg/m² den 3–7, 10–14 a 17–21) (20). Dosaženo bylo RR 47%, mediánu OS 26 měsíců, toxicita byla převážně středního stupně závažnosti a zvladatelná běžnými prostředky. Vliv polymorfizmu irinotecan metabolizujícího enzymu (UGT1A1) na hematologickou i nehematologickou toxicitu nebyl zaznamenán.

Možnou kombinací je u pacientek s HER2 negativním karcinomem prsu stadia II a III, u kterých nebylo po neadjuvantní léčbě dosaženo pCR, po operaci a radioterapii pokračovat v podávání cyklofosfamidů 50 mg denně s methotrexatem 2,5 mg 2× denně 1. a 2. den v týdnu ve 28denním cyklu celkem 4x a s přidáním 325 mg aspirinu ve 3. a 4. cyklu (21). Pacientky s nádory hormonálně dependentními byly léčeny také endokrinní terapií. Léčba probíhala prakticky bez projevů toxicity (maximálně dosáhla G2 u leukopenie a únavy), splnila však očekávání, když k relapsu došlo u jediné pacientky, následovat budou tedy další podobně zaměřené studie. Aspirin, který je spojen s výrazně preventivním efektem u kolorektálního karcinomu, tak prokazuje svoji univerzálnost v podobném směru u dalšího z nejčastějších nádorových onemocnění.

Další velmi omezeně používanou možností metronomické léčby je spojení s imunoterapií v podobě cyklofosfamidů po předchozí mobilizaci 2 cykly vysokou dávkou tohoto léčiva s thiotepou a carboplatinou 6x AUC k přípravě CD34 mononukleárů a následnými 3 převody DC-CIK (22). Ačkoliv byl tento způsob testován u problematické populace mladých žen s TNBC,

jeho využití je sporné a léčba je ve své první fázi organizačně složitá a spojená s vyššími náklady, čímž se značně z ostatních mechanismů vymyká.

Zajímavě, z pohledu do budoucnosti, také vypadá kombinace metronomické chemoterapie s imunoterapií antiCTLA-4 protilátkou ipilimumabem (23). Zatím je však teprve ve fázi preklinického výzkumu na myších modelech karcinomu prsu, vzájemná kombinovatelnost není jednoznačná a náklady v případě uvedení do praxe by byly velmi vysoké, takže spíše zůstane pouze v rovině teoretické. Na podobné úrovni murinních modelů jsou také současné poznatky o využití protinádorového účinku vakcíny aplikované současně s metronomicky podávaným gemcitabinem.

Diskuze

Účinnost metronomické léčby u karcinomu prsu je poměrně vysoká, což by mohlo vést k jejímu většímu využití bez ohledu na linii léčby nebo celkový stav pacientek. Zejména u metastatického onemocnění se vždy bude jednat o paliativní přístup prakticky až na výjimky oligometastatického, lokálními metodami léčby řešitelného postižení, bez možnosti dosažení kompletního vyléčení a významného prodloužení přežití. Vždy bude vhodné před parametry přežití spíše sledovat počty léčebných odpovědí a kvalitu života. Z tohoto pohledu lze spíše preferovat monoterapii nebo maximálně dvojkombinaci léčiv. Dominantní postavení má režim založený na vinorelbinu s capecitabinem.

Nikoliv nezbytnou, ale pacienty velmi oceňovanou možností je bezproblémová p.o. aplikace. Navíc u obou léčiv, hlavně capecitabinu, je dostatek dat ukazujících na nezměněnou účinnost modifikované dávky, kdy lze jednoduše a elegantně minimalizovat možnou toxicitu.

Metronomické postupy však nejsou zaměřeny jen na nemocné s horší prognózou. Jejich využitelnost v adjuvanci u pacientek s vysokým rizikem relapsu (např. u tumorů triple negativních nebo lokálně pokročilých) nebo v zařazení neadjuvantním je podložena již značným množstvím pozitivních výsledků studií.

Problémem při klesajících cenách léčiv (zásahy SÚKL) může být brzká nedostupnost některých cytostatik, kdy se výrobcům nevyplácí je na malý český trh dodávat, čehož jsme již byli v poslední době opakovaně svědky. Jinak se

totož v případě jednoduché metronomické léčby bez potřeby lékařských kontrol, hospitalizací, nutnosti podávání antiemetik, růstových faktorů nebo antibiotik (ATB) jedná o výrazně nákladově efektivní postup. Zcela opačně vyznívají z ekonomického hlediska některé kombinace s cílenou léčbou, které by byly spojeny s výrazným navýšením nákladů. Jejich dlouhodobé podávání si tedy lze jen velmi těžko představit.

Závěr

Po dlouhém období hledání nových cytostatik, léčebných kombinací a ve větší míře bezvýsledné snaze o zlepšení efektu zvýšenou dávkou léčiv nebo rozšířením kombinace se vracíme zpět k chemoterapii, dlouhou dobu známé a léty ověřené. Metronomická chemoterapie znovu nabývá na významu a zažívá renezanci své obliby. Díky nízkým, dlouhodobě podávaným dávkám je tento způsob spojen s velmi nízkou, akceptovatelnou nebo dobře zvladatelnou toxicitou, aniž by však došlo ke snížení léčebné účinnosti. Naopak je zřejmý přínos ve smyslu zlepšené tolerability a compliance nemocných, jelikož v převážné většině p.o. léčbu mohou bez problémů užívat v domácím prostředí. Navíc lze event. toxicitu ovlivnit modifikací podávaných dávek, opět bez negativního vlivu na výsledný efekt. U pacientek s karcinomem prsu jsou v největší oblibě capecitabin a vinorelbin, nelze však opomenout jejich možnou vzájemnou kombinaci nebo zařazení cyklofosfamidů. Lze však rovněž použít metronomickou léčbu zahrnující endokrinní blokádu, přidat dlouhodobě podávané látky cílené, nebo vyzkoušet postupy méně obvyklé. Díky minimálním – zůstaneme-li u standardních cytostatik – s léčbou spojeným nákladům lze u metronomické aplikace léčiv předpokládat rozšiřující se využití a další rozvoj, což dokazuje obrovské množství prací na toto téma publikovaných v uplynulém roce.

Velmi zajímavým faktem je, že dominantním mechanismem účinku je nejspíše efekt antiangiogenní, nikoliv vlastní působení cytotoxické. Navíc nízké dávky léčiv nejen díky přijatelnému profilu hematologické toxicity pravděpodobně méně negativně ovlivňují imunitu pacientek, což může být dalším přispěvkem k dosažení efektu, vzpomeneme-li si, že je to právě imunoterapie, která v posledních letech u řady nádorových onemocnění mění zaběhnuté léčebné algoritmy.

LITERATURA

- Munzone E, Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2015; 12(11): 631–644.
- Brems-Eskildsen AS, Linnet S, Luczak A, Nielsen HA, Vestlev PM, Jensen BB, Hilling T, Dongsgaard T, Jensen CB, Neimann J, Nygaard AB, Langkjer ST. Is metronomic chemotherapy less toxic than conventional chemotherapy in the randomized phase 2 Xena trial combining navelbine oral and Xeloda for HER2 negative breast cancer patients? *Supportive Care in Cancer* 2015; 23(1): Suppl. 1: S353.
- Foltran L, Bertola M, Sulfaro S, Del Conte A, Baresic T, Favero A, Bassini A, Lorenzon M, Tumolo S, Saracchini S. Metronomic oral vinorelbine (VNB) for treatment of advanced breast cancer (BC) patients (pts): A retrospective analysis. *European Journal of Cancer* 2014; 50(Suppl. 2): S182.
- Holubec L, Svoboda T, Fínek J, et al. A phase II trial of oral vinorelbine and capecitabine in anthracycline pretreated patients with metastatic breast cancer. *Anticancer research* Vol: 29 iss:2: 667–670.
- Ohtani S, Fujihara M. Metronomic oral combination chemotherapy with capecitabine and cyclophosphamide in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2015; 26(Suppl. 9): ix30.
- Mateen AA, Maken RN. Metronomic oral chemotherapy in metastatic breast cancer *Annals of Oncology* 2015; 26(Suppl. 9): ix31.
- Montagna E, Lai A, Palazzo A, Bagnardi V, Cancellato G, Iorfida M, Esposito A, Sangalli C, Munzone E, Goldhirsch A, Colleoni M. A phase II study of metronomic oral chemotherapy for metastatic breast cancer patients: Safety and efficacy results of vinorelbine, cyclophosphamide plus capecitabine (VEX) combination. *European Journal of Cancer* 2015; 51(Suppl. 3): S291-S292.
- Chalasani P, Robert LB, Rado TA, Gadi VK, Kummet TD, Specht JM, Stopeck A, Linden HM. Metronomic eribulin in metastatic breast cancer. *Cancer Research* 2015; 75: 9(Suppl. 1).
- El Kady MS, El Nasr K, Moneam Osman MA, Ellithy M. Metronomic methotrexate and cyclophosphamide after carboplatin included adjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: A phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33: 15(Suppl. 1).
- Alagizy HA, Shehata MA, Hashem TA, Abdelaziz KK, Swiha MM. Metronomic capecitabine as extended adjuvant chemotherapy in women with triple negative breast cancer. *Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy* 2015; 8(1): 22–27.
- Cancellato G, Bagnardi V, Sangalli C, Montagna E, Dellapasqua S, Sporchia A, Iorfida M, Viale G, Barberis M, Veronesi P, Luini A, Intra M, Goldhirsch A, Colleoni M. Phase II study with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel with metronomic cyclophosphamide as a preoperative treatment of triple-negative breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2015; 15(4): 259–265.
- Orlando L, Lutrino ES, Fedele P, Quaranta A, Calio C, Schiavone P, Fontanella C, Nacci A, Calvani N, D'Amico M, Marino A, Mazzoni E, Rizzo P, Sponziello F, Chetri MC, Ferrara P, Cinefra M, Cinieri S. Lapatinib and continuous metronomic capecitabine in HER2 positive advanced breast cancer (ABC): A single center experience. *Annals of Oncology* 2015; 26(Suppl. 6): vi17.
- Petry V, Gagliato DM, Leal AIC, Arai RJ, Longo E, Andrade F, Ricci MD, Piatto JR, Barroso-Sousa R, Hoff PM, Mano MS. Metronomic chemotherapy in the neoadjuvant setting: Results of two parallel feasibility trials (TraQme and TAME) in patients with HER2+ and HER2- locally advanced breast cancer. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2015; 48(5): 479–485.
- Di Desidero T, Xu P, Man S, Bocci G, Kerbel RS. Potent efficacy of metronomic topotecan and pazopanib combination therapy in preclinical models of primary or late stage metastatic triple-negative breast cancer. *Oncotarget* 2015; 6(40): 42396–42410.
- Jian-wei L, Xiao-qing J, Li L, Yu-jie W, Zhi-min S, Zhen-zhou S, Zhong-hua W, Xi-chun H, Guang-yu L. Phase II clinical trial of metronomic oral capecitabine therapy combined with aromatase inhibitors in postmenopausal metastatic and recurrent breast cancer resistant to first-line aromatase inhibitors. *European Journal of Cancer* 2015; 51(Suppl. 3): S281.
- Foltran L, Bertola M, Sulfaro S, Del Conte A, Baresic T, Favero A, Bassini A, Lorenzon M, Tumolo S, Saracchini S. Metronomic oral vinorelbine (VNB) for treatment of advanced breast cancer (BC) patients (pts): A retrospective analysis. *European Journal of Cancer* 2014; 50(Suppl. 2): S182.
- Rojas KI, Manso L, Sepúlveda JM, Mendiola C, Pascual T, Ciruelos E, Paz-Ares L. Clinical activity and cardiac tolerability of metronomic non-pegylated liposomal doxorubicin in heavily pre-treated patients with metastatic breast cancer: A single institution experience. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33: 15(Suppl. 1).
- Perroud HA, Alasino CM, Rico MJ, Mainetti LE, Queralt F, Pezzotto SM, Rozados VR, Graciela Scharovsky O. Metastatic breast cancer patients treated with low-dose metronomic chemotherapy with cyclophosphamide and celecoxib: Clinical outcomes and biomarkers of response. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2016; 77(2): 365–374.
- Perroud HA, Alasino CM, Rico MJ, Mainetti LE, Menacho-Marquez M, Queralt F, Rozados VR, Pezzotto SM, Scharovsky OG. Objective evaluation of quality of life in patients with advanced breast cancer treated with metronomic chemotherapy. *European Journal of Cancer* 2015; 51(Suppl. 3): S225.
- Otsuka H, Fujii T, Toh U, Iwakuma N, Takahashi R, Mishima M, Takenaka M, Kakuma T, Tanaka M, Shirouzu K. Phase II clinical trial of metronomic chemotherapy with combined irinotecan and tegafur-gimeracil-oteracil potassium in metastatic and recurrent breast cancer. *Breast Cancer* 2015; 22(4): 335–342.
- Burdette-Radoux S, Holmes CE, Khan FB, Dittus K, Wilson KM, Wood M. Low-dose metronomic cyclophosphamide/methotrexate (LDCM) and aspirin for patients without pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant treatment for stage II-III breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(26): Suppl. 1.
- Wang X, Ren J, Zhang J, Yan Y, Jiang N, Yu J, Di L, Song G, Che L, Jia J, Zhou X, Yang H, Lyerly HK. Prospective study of cyclophosphamide, thiotepa, carboplatin combined with adoptive DC-CIK followed by metronomic cyclophosphamide therapy as salvage treatment for triple negative metastatic breast cancers patients (aged <45) Clinical and Translational Oncology 2016; 18(1): 82–87.
- Parra K, Vidal C, Valenzuela P, Jallad S, Rodriguez G, Felder MS, Lerma N, Bocci G, Emmenegger U, Kirken RA, Francia G. Evaluation of CTLA-4 blockage with sequential metronomic chemotherapy for the treatment of preclinical breast cancer. *Cancer Research* 2014; 74(19): Suppl. 1.

KNIŽNÍ NOVINKA



OLGA DOSTÁLOVÁ

PÉČE O PSYCHIKU ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

Cílem knihy je pomoci sestrám v komunikaci s onkologicky nemocným, pochopit ho a zároveň předcházet vlastnímu syndromu vyhoření.

Povolání zdravotní sestry je jedno z nejnáročnějších, co se týče komunikace s druhým člověkem. Sestra musí najít rovnováhu mezi kvalifikovaným odstupem, empatií a šetrnou komunikací s pacientem. To platí obzvláště v případech nádorového onemocnění. Sestra musí především respektovat lidskou důstojnost a svobodu rozhodování takto nemocného.

Formát 167×240, 168 stran, 249 Kč

Grada Publishing, a. s.

U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, tel.: 220 386 511, 512, 603/26 20 18, fax: 220 386 400, www.grada.cz