

# Novinky v hormonální léčbě karcinomu prsu

Jan Novotný

Sunderby Hospital, Luleå, Sweden

Níže prezentovaný článek pojednává o pokrocích v hormonální léčbě karcinomu prsu jak v pooperační adjuvantní indikaci, tak také v indikacích neoadjuvantních a paliativních. V práci se zaměřujeme jak na monoterapii léky hormonální povahy, tak také na perspektivní kombinace s léky cílenými. Na závěr článku jsou prezentovány praktické rady, jak si poradit s některými nežádoucími účinky léčby, které snižují kvalitu života pacientek i compliance s léčbou.

**Klíčová slova:** karcinom prsu, adjuvantní léčba, neoadjuvantní léčba, paliativní léčba, inhibitory aromatáz, fulvestrant, inhibitory cykloindependentních kináz, inhibitory mTOR, inhibitory PI3K.

## News in hormonal therapy for breast cancer

The present paper deals with the advances in hormone therapy for breast cancer both in post-operative adjuvant indication and in neoadjuvant and palliative indications. The article is aimed at monotherapy with hormonal agents as well as at perspective combinations with targeted drugs. Finally the article presents practical advice on how to cope with some adverse treatment effects that reduce the quality of life of patients and compliance with treatment.

**Key words:** breast cancer, adjuvant therapy, neoadjuvant therapy, palliative therapy, aromatase inhibitors, fulvestrant, cyclin-dependent kinase inhibitors, mTOR inhibitors, PI3K inhibitors.

## Úvod

Hormonální léčba je součástí strategie léčby karcinomu prsu již od 19. století. V roce 1896 je zaznamenáno provedení první ovariektomie s cílem zpomalit růst lokálně pokročilého onemocnění.

Diskutujeme-li novinky v hormonální léčbě karcinomu prsu, pak pracujeme s dvěma základními koncepty, jejichž společným cílem je zvýšit podíl pacientek vyléčených, dlouhodobě přežívajících nebo operovatelných prs zachovným výkonem. Prvním, starším a jednodušším je optimalizace použití etablovaných hormonálních léků. Stále můžeme klást otázky týkající se sekvence léčby, délky léčby, správného dávkování apod. Druhý koncept vychází z hlubšího poznání procesu kancerogeneze. Snahou je vhodně kombinovat přípravky hormonální s přípravky cílenými proti specifickým, převážně nitrobuňčným cílům, jejichž aktivace dává nádorovým buňkám proti buňkám fyziologickým velkou růstovou výhodu.

S každou léčbou jsou spojeny i možné vedlejší účinky, a proto je dobře, že část studií se také orientuje na jejich prevenci a léčbu.

A na závěr úvodu je třeba definovat, kde začínají novinky. Vzhledem k faktu, že téma je opakovaně souhrně zpracováváno, klademe důraz na komentáře studií publikovaných po roce 2015. Statisticky signifikantní výsledky jsou v tabulkách vyznačeny tučně, nesignifikantní standardním písmem.

## Pokroky v neoadjuvantní hormonální léčbě HR+ HER2-karcinomu prsu

Stále platí, že inhibitory aromatáz (IA) jsou účinnější než tamoxifen, a že rozdíly mezi inhibitory aromatáz – anastrozol (ana), letrozol (let) a exemestan (exe) – nejsou klinicky významné. Je také jasné, že probíhají zkoušky hormonálních léků s léky cílenými, zatím ve fázi dvě bez přímého dopadu na klinické rozhodování.

Pouze jedna skutečnost si podle mého názoru zaslouží komentář. A tou je optimalizace délky neoadjuvantní léčby (1–4), téma intenzivně diskutované na konferenci v San Antoniu 2016. V dřívějších studiích obvykle nepřesahovala její délka 4 měsíce. V nejnovějších studiích však byla popsána regrese u většího počtu nemocných při pokračování léčby u těch pacientek, které dosáhly parciální odpovědi nebo stabilizace nemoci. **Tedy a) dosáhneme-li dobré regrese a operability po 4 měsících, provádíme chirurgický zákrok b) v případě menšího stupně regrese (při vyloučení progresu) pokračujeme dále stejným přípravkem, a to 8–12 měsíců.**

## Pokroky v adjuvantní hormonální léčbě

Protože jsem si dal jako cíl minout studie publikované v roce 2015 a starší, nediskutuji významné publikace, které zůstaly na prahu

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., onkologie@seznam.cz  
Sunderby sjukhus, Luleåvägen 10, Luleå, 97180 Sweden

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(5): 257–262

Článek přijat redakcí: 19. 6. 2017

Článek přijat k publikaci: 11. 8. 2017

**Tab. 1.** Studie hodnotící prodlouženou adjuvantní léčbu inhibitory aromatáz

Studie	No	Design	Cílová skupina nemocných	Výsledky
NS ABP B-42	3966	placebo 5 let letrozol 5 let	Ženy po ukončeném 4,5–6letém podání adj. IA, kterému u 68,5 % pac. předcházela adjuvantní tamoxifen	5leté DFS / OS: <b>91 %</b> / 94 % <b>95 %</b> / 93 %
DATA	1912	anastrozol 3 roky anastrozol 6 let	Ženy po ukončených 2–3 letech podání adjuvantního tamoxifenu	5leté DFS 79,4 % 83,1 %
IDEAL	1824	letrozol 2,5 roku letrozol 5 let	Ženy po ukončené pětileté adj. hormonální léčbě tamoxifenem nebo IA nebo switch	5leté DFS OS 88,4 % / 93,5 % 87,9 % / 92,6 %
SOLE	4851	letrozol 5 let kont. letrozol intermit. 5 let	Ženy po 4–6leté adj. hormonální léčbě tamoxifenem nebo IA nebo switch	5leté DFS OS 87,5 % / 93,7 % 85,8 % / 94,3 %

Tučně jsou vyznačeny statisticky významné výsledky

tohoto článku – publikace o prodloužené adjuvantní léčbě tamoxifenem (studie ATLAS (5) a aTTom (6)) a významnou metaanalýzu EBCTCG (7) porovnávající účinnost adjuvantního podání 5 let tamoxifenu vs. 5 let inhibitorů aromatáz vs. strategie switch. Za opravdu novinku považují publikaci čtyř klinických studií, které také hodnotí prodloužené podání hormonální léčby, ovšem tentokrát s využitím inhibitorů aromatáz (tabulka 1). Zajímavá na nich je skutečnost, že jsou vlastně studii s negativními výsledky, které do značné míry popírají pozitivní data dříve publikované studie MA17R. Nejprve výsledek studie MA17R – prodloužená adjuvance letrozolem po dobu deseti let snížila riziko recidiv nádoru prsu v intervenční skupině o 34 %, přežití však nezměnila (8).

Nová studie NS ABP B-42 (9) hodnotila přidání letrozolu nebo placebo po dokončení standardní pětileté léčby, přičemž se mohlo jednat o léčbu výhradně inhibitory aromatáz nebo o switch strategii. Takto plánovanou léčbu dokončilo pouze 60 % pacientek. Celkem bylo randomizováno 3966 pacientek, medián sledování činil 6,9 let. Oba důležité parametry – celkové přežívání (overall survival, OS) pacientek ani disease-free survival (DFS) se mezi oběma skupinami nelišily. Srovnání definice DFS v uvedených dvou studiích může vysvětlit, proč MA17R dopadla pozitivně v DFS, zatímco B-42 nikoliv. Z definice v B-42 plyne, že DFS zahrnuje recidivu, kontralaterální karcinom prsu, jakýkoliv nově diagnostikovaný karcinom a úmrtí. DFS v MA17R je zúženo na recidivu a kontralaterální karcinom prsu. Pakliže by MA17R měla definici DFS stejnou jako B-42, dostáváme se s relativním rizikem (zkratka HR) na hodnotu 0,8 ( $p = 0,06$ ), tedy na hodnotu nesignifikantní (zkratka: ns.) a blízkou výsledku B-42! Tedy i ta jediná pozitivní studie se za těchto podmínek stane studií negativní.

Studie DATA (10) zařadila 1 912 postmenopauzálních pacientek léčených dva nebo tři roky adjuvantním tamoxifenem k dalším 3 nebo 6 letům anastrozolu. Primárním cílem studie bylo hodnocení DFS. Pětileté DFS dosáhlo ve studii 6letého podání IA 79,4 %, u 3letého podání to bylo 83,1 %. Výsledky nebyly signifikantní.

Studie IDEAL (11) stejně jako NS ABP B-42 zařazovala pacientky, které dokončily pětiletou léčbu. U 10 % se jednalo o tamoxifen, u 30 % o IA a u ostatních byl použit k léčbě switch. Pacientky byly randomizovány mezi dalších pět nebo 2,5 roku letrozolu. Pětileté celkové přežití se mezi oběma skupinami nelišilo (92,6 vs. 93,5 %). Podobně nesignifikantně dopadlo i DFS (87,9 vs. 88,4 %).

Studie SOLE (12) byla publikována na ASCO 2017. Autoři studie si byli dobře vědomi skutečnosti, že mnoho pacientek delší adjuvanci předčasně ukončí z důvodu nežádoucích účinků, a proto přišli se zajímavým konceptem. Pacientky s HR+, N+ onemocněním randomizovali po ukončení plánované pětileté adjuvantní léčby (jakéhokoliv typu) k pětiletému užívání letrozolu nebo k intermitentní léčbě letrozolem – první čtyři roky 9 měsíců léčba, 3 měsíce pauza, teprve pátý rok celoroční léčba. Primární cíl – pětileté DFS – se mezi skupinami nelišilo (kontinuální vs. intermitentní HT; 87,5 vs. 85,8 %, ns.). Celkové přežívání také ne. Výsledek je to zajímavý, leč poměrně nepoužitelný v kontextu výše zmíněných studií. Škoda, že daná studie nebyla doplněna o placebo větví.

Velmi často se stává, že i přes množství klinických dat nejsme schopni dobře rozhodnout tvář v tvář pacientovi schopni dobře rozhodnout – naštěstí to ale není případ této indikace. **Konzistentně z několika studií vyplývá zřetelně ne dlouhému podávání IA.**

Samozřejmě, že ani adjuvantní léčbě se nevyhnul boom inhibitorů signálních kaskád.

Ve fázi náboru jsou klinické studie PALLAS a PENELOPE-B hodnotící přidání palbociklibu, EarLEE-1 ribociklibu, MonarchE abemaciclibu, UNIRAD a SWOG S1207 everolimu ke standardní hormonální léčbě. První výsledky lze očekávat kolem roku 2020.

## Pokroky v paliativní hormonální léčbě: osvědčené léky

Z čistě hormonálních studií vyšla s datem publikace 2015+ pouze studie FALCON (13). Ta hodnotila 524 hormonálně nepředléčených pacientek s metastatickým karcinomem prsu a zařazovala je s poměrem 1 : 1 k léčbě fulvestrantem (500 mg/dávku) nebo anastrozolem. Medián času do progresu (median progression free survival, MPFS) činil 16,6 měsíce ve skupině léčené fulvestrantem a 13,8 měsíce ve skupině s anastrozolem. Jak tento výsledek hodnotit v souvislostech dříve publikovaných studií? Studie starší (proti selektivním modulátorům estrogenových receptorů, zkratka SERM; nebo proti IA) posuzovaly fulvestrant v dávkování 250 mg/dávku, což je, jak víme po publikaci dat studie CONFIRM (PFS HR 0,8; medián OS 26,4 vs. 22,3 m,  $p = 0,02$  ve prospěch 500 mg/dávku), léčba suboptimální. Proto jejich analýza v současném světle nemá žádný smysl. Studie FALCON používá, stejně jako dříve publikovaná studie stejného designu FIRST, aktuálně akceptované vyšší dávkování. Obě studie konzistentně nacházejí vyšší aktivitu fulvestrantu ve smyslu prodloužení MPFS. Zvláště patrný je tento efekt při hodnocení subpopulace pacientek bez viscerálního postižení (MPFS 22,3 vs. 13,8 měsíce, HR 0,59). **Studie tedy nabízí a) alternativu pro anastrozol v monoterapii, např. u pacientů s nedostatečnou compliance perorální léčby a b) pro pacientky s méně rizikovým metastatickým onemocněním pak nabízí monoterapie fulvestrantem téměř stejné výsledky jako kombinace IA s CDK4/6 inhibitory, a to při mnohem nižší toxicitě.**

Za zmínku coby novinka stojí letošní metaanalýza (14), která odpovídá na otázku, zda hormonální léčbu zahajovat sekvenčně nebo konkomitantně s chemoterapií. Z pohledu klinického je to otázka významná, výzkumně však málo probádaná. Autoři našli pouze tři práce, které mohly zařadit. Jejich kumulativním posouzením došli k závěru, že není žádný vztah mezi načasováním

**Tab. 2.** Studie hodnotící hormonální léčbu v kombinaci s inhibitory mTOR u pacientek s HR+, HER2- nádory

Studie	Design	Počet	Cílová skupina nemocných	Výsledky (MPFS (M))
BOLERO-2	exemestan exemestan + everolimus	739	paliativní léčba 2. a 3. linie	<b>3,2</b> <b>7,8 HR = 0,45<sup>1)</sup></b>
TAMRAD	tamoxifen tamoxifen + everolimus	111	paliativní léčba 1. nebo 2. linie	<b>4,5</b> <b>8,6 HR = 0,54</b>
BOLERO-4	letrozol + everolimus	202	paliativní léčba 1. linie	<b>22</b>
PrECOG 0102	fulvestrant fulvestrant + everolimus	131	paliativní léčba 2. linie	<b>5,1</b> <b>10,4 p = 0,02</b>
SWOG S1222	fulvestrant fulvestrant + everolimus fulvestrant + everolimus + anastrozol	plán 825	paliativní léčba 1. linie	očekávají se 2017/2018

<sup>1)</sup> hodnocení investigátory. Tučně jsou vyznačeny statisticky významné výsledky

obou modalit (konkomitantně vs. sekvenčně) a léčebnými výsledky ve smyslu DFS a OS.

### Pokroky v paliativní hormonální léčbě: kombinace u HR+ HER2- karcinomu prsu

Vzhledem k provázanosti mnohých signálních kaskád není nelogické testování kombinací léků za účelem oddálení vzniku nebo překonání již vzniklé terapeutické rezistence na jeden nebo druhý lék.

Prvním lékem cílené léčby, který byl zkombinován s hormonálními preparáty, byl inhibitor mTOR everolimus. Zkoumán byl v první i v dalších liniích, proti tamoxifenu, exemestanu či fulvestrantu.

V první linii byl testován s everolimem letrozol v jenodramenné studii fáze II BOLERO-4 u 202 pacientek. MPFS dosáhl v této studii zajímavých 22 měsíců (15). Studie ale po progresi dále pokračovala – pacientům po první progresi byla nabídnuta možnost pokračovat v léčbě everolimem a exemestanem (zvolena u 50 osob). Druhý medián PFS takto léčených pacientek činil 3,7 měsíce. V první linii bylo zaznamenáno 45 % a ve druhé linii 6 % léčebných odpovědí (zkratka response rate, RR). Everolimus s tamoxifemem dosáhl v malé pilotní studii TAMRAD téměř zdvojnásobení času do progresu. Výsledky prvoliniové studie SWOG S1222 jsou s napětím očekávány.

Ve vyšších liniích byl hodnocen ve studii BOLERO-2 s exemestanem proti samotnému exemestanu. Zařazeno bylo 739 pacientek. Čtvrtina z nich prodělala pal. chemoterapii a všechny pak 1–2 linie paliativní hormonální léčby. Signifikantních výsledků bylo dosaženo jak v MPFS, tak i počtu léčebných odpovědí (RR 12,6 vs. 1,7 %). Medián přežívání se mezi skupinami nelišil (31,0 vs. 26,6 měsíce, ns.). Ve stejné linii byl srovnán s fulvestrantem proti fulvestrantu samotnému s podobnými výsledky (PrECOG 0102 – viz tabulka 2).

Účinnější přístup než kombinace s mTOR inhibitory se zdá kombinace hormonálních léků s inhibitory cyklindependentních kináz 4 a 6. Přehledné dvanáctistránkové review popisující detaily signálních regulací, na nichž se CDK4/6 podílí, bylo publikováno nedávno (16). Zjednodušeně lze říci, že kináza (enzym se schopností fosforylace) CDK4/6 váže a fosforyluje cyklin D. Tento komplex dále fosforyluje a aktivuje i) jemu podřízený RB protein, který tak uvolní transkripční faktor E2F a následuje progresu buněčného cyklu z G1 do S fáze a ii) jemu podřízený další protein FOXM1, jehož aktivace způsobí transkripci proteinů, které také vedou k progresi buněčného cyklu přes kontrolní bod G1/S. Inhibice CDK4/6 tedy klinicky významně zpomaluje proliferaci buněk, pro které je tato kaskáda významná. Z pohledu klinika se v daný okamžik jedná o buňky karcinomu prsu, nicméně studie u dalších nádorových typů také probíhají.

Randomizované klinické studie a registrace u FDA / EMA jsou nejdále u tří léků: palbociklibu, ribociklibu a abemaciklibu. Vývojový program má u všech léků podobné schéma. V jedné ze studií je v první linii paliativní léčby nasazen inhibitor aromatáz proti IA s CDK4/6 inhibitorem, pacientům v pozdějších fázích nemoci je umožněn vstup do studií s fulvestrantem proti kombinaci fulvestrantu a CDK4/6 inhibitoru. Závěry studií souhrnně zobrazuje tabulka 3. V zásadě se dá shrnout, že kombinace s inhibitory CDK4/6 téměř zdvojnásobí medián času do progresu proti samotné hormonální léčbě. Pozor na numericky lepší výsledek studie MONARCH-2 (17) ve srovnání s PALOMA-3 (18)! I když se zdá, že se jedná o stejnou populaci pacientů, není tomu tak. Nemocní ve studii MONARCH-2 byli méně předléčení (nesměli být předléčení chemoterapií a muselo se jednat o druhou paliativní hormonální linii). Proto jsou logicky výsledky abemaciklibu mírně lepší. Ani populace studií PALOMA-2 (19)

a MONALEESA-2 (20) nebyly srovnatelné. Počet pacientů s krátkým DFS byl vyšší v PALOMA-2 (22,3 vs. 1,2 %), v MONARCH-2 zas bylo více pacientek s viscerálním postižením (48,2 vs. 59,0 %). Vliv na délku celkového přežití je zatím předčasně hodnotit pro krátký follow up ve všech studiích všech léků. Výjimkou jsou zralá data ze studie PALOMA-1 (21) s designem letrozol vs. letrozol + palbociklib. V této studii fáze II signifikantní prodloužení přežití pozorováno nebylo, čemuž se při počtu 165 zařazených pacientů nelze divit. Jak to obvykle bývá, účinnost léčby je zásadně lepší, podá-li se CDK4/6 inhibitor časněji. Klinické studie probíhají s dalšími novými CDK4/6 inhibitory a v dalších indikacích, jakými jsou např. a) prvoliniová léčba metastatického onemocnění u premenopauzálních pacientek ve studii MONARCH-7, b) kombinační léčba metastatického onemocnění s PI3Ki (inhibitory fosfatidylinositol-3-kinázy), např. gedatosilibem, c) kombinace s bikalutamidem u AR+ metastatického karcinomu prsu.

Zajímavou kombinací jsou často testované dublety některého hormonálního přípravku a PI3Ki – viz tabulka 4. Zatím, jak je patrné z tabulky 4, žádné velké efekty nenastávají, a i ty menší jsou dosaženy za ceny často neakceptovatelné toxicity. Současný stav inhibice PI3K není překvapením. Tento enzym se uniformně nachází ve všech buňkách s poměrně konstantní expresí a jeho alterace, především mutace, jsou poměrně málo četné.

Pictilisib byl zcela bez efektu.

Nicméně abych nebyl zcela negativistický, ve studii BELLE-3 (22) byl pozorován mírný prediktivní efekt mutací PIK3CA a účinnost. V této podskupině pacientů lék alespoň rámcově funguje, v neselektované populaci nikoliv. To vše při významné hepatotoxicitě, úzkostech depresích a suicidálních tendencích.

Hormonální léky byly dále testovány s mnoha jinými cílenými léky, zkoušky však nedopadly pozitivně (šlo o inhibitory VEGFR, B-RAF, C-RET, C-KIT, FGFR1/3 a další).

### Pokroky v paliativní hormonální léčbě: kombinace u HR+ HER2+ karcinomu prsu

V této indikaci jsem nenalezl žádnou novou studii, která by byla počínaje lednem 2016 publikována. Zůstáváme tak při rozhodování o léčbě odkázaní na starší studie TanDEM, BOLERO-1, BOLERO-3, ELECTRA, CALGB40302, apod. Souhrnně je problematika rozpracována v recentním doporučení

**Tab. 3.** Studie hodnotící hormonální léčbu v kombinaci s inhibitory CDK4/6 u pacientek s HR+, HER2-nádory

Studie	Design	No	Cílová skupina nem.	Výsledky (MPFS (M))
PALOMA-2	letrozol letrozol + palbociklib	666	paliativní léčba 1. linie	<b>14,5</b> <b>24,8 HR = 0,58</b>
PALOMA-3	fulvestrant fulvestrant + palbociklib	521	paliativní léčba 2. a vyšší linie	<b>4,6</b> <b>9,5 HR = 0,46</b>
MONALEESA-2	letrozol letrozol + ribociclib	668	paliativní léčba 1. linie	<b>16,0</b> <b>25,3 HR = 0,56</b>
MONALEESA-3	fulvestrant fulvestrant + ribociclib	725	paliativní léčba 1. a 2. linie	očekávají se 2017
MONALEESA-7	(letrozol nebo tamoxifen) + goserelin (letrozol nebo tamoxifen) + ribociclib + goserelin	672	paliativní léčba 1. linie u premenopauzálních pacientek	očekávají se cca 2020
MONARCH-2	fulvestrant fulvestrant + abemaciclib	669	paliativní léčba 1. a 2. linie	<b>9,3</b> <b>16,4 HR = 0,553</b>
MONARCH-3	(ana nebo let) (ana nebo let) + abemaciclib	493	paliativní léčba 1. linie	očekávají se 2018

Tučně jsou vyznačeny statisticky významné výsledky

**Tab. 4.** Studie hodnotící hormonální léčbu v kombinaci s inhibitory PI3Ki u pac. s HR+HER2-

Studie	Design	No	Cílová skupina nem.	Výsledky MPFS (M)
BELLE-2 <sup>23)</sup>	fulvestrant fulvestrant + buparlisib	1147	2 linie léčby po selhání IA	5,0 6,9 HR = ns.
BELLE-3	fulvestrant fulvestrant + buparlisib	432	2. a vyšší linie léčby, předléčenost více linií léčby včetně mTOR+/- a AI	<b>1,8; 1,6<sup>1)</sup></b> <b>3,9; 4,7</b>
SOLAR-1	fulvestrant fulvestrant + alpelisib	571	Pacientky po selhání hormonální terapie včetně CDK4/6 inhibitorů	očekávány 2020
SANDPIPER	fulvestrant fulvestrant + taselisib	600	2. linie léčby pacientek s PIK3CA mutacemi po selhání IA	očekávány 2018
FERGI	fulvestrant fulvestrant pictilisib	168	2. linie léčby po selhání IA	5,1 6,6

<sup>1)</sup> druhý sloupec – nemocní s mutacemi PIK3CA. Tučně jsou vyznačeny statisticky významné výsledky

**Tab. 5.** Postupy testované s cílem snížit závažnost muskuloskeletálního syndromu u uživatelů inhibitorů aromatáz

Klasická čínská medicína	akupunktura elektroakupunktura
Potravinové doplňky/fytoterapie	vitamin D, vitamin E, omega3 mastné kyseliny, výtažky z citrónu, glukosamin / chondroitin
Fyzioterapie	tai-či, jóga, chůze, nordic-walking, aerobní cvičení
Farmakologické intervence	testosteron, COX2 etoricoxib, kalcitonin, switch na jiný IA, duloxetin, prednisolon, thymosin, bisfosfonáty, diuretika, NSAID

ASCO (24). Obecně lze říci, že **kombinace léčby hormonální a antiHER2 je doporučena u žen, u kterých není nutno urychleně nasadit chemoterapii, přičemž víme, že efekt kombinace bude proti samotné hormonální léčbě jen minimálně lepší – zlepšuje čas do progresu, ne přežívání.**

## Nežádoucí účinky hormonální léčby a jejich kombinací

Inhibitory aromatáz jsou indikovány k mnohaletému užívání, a proto je třeba věnovat jejich nežádoucím účinkům velkou pozornost. Je to především muskuloskeletální syndrom, který zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu života, a který v konečném důsledku může vést k přerušení léčby a ke ztrátě efektu této léčby. Jeho

incidence je popisována kolem 30–50 % pacientek a narušená compliance užívání IA u přibližně 19–28 % adjuvantně léčených pacientek napříč všemi preparáty skupiny.

Nejčastější obtíže zahrnují ranní ztuhlost, symetrickou bolest rukou, chodidel, kolenních a kyčelních kloubů, bederní páteře a ramen. Tato důležitá problematika je překvapivě málo studována. Autoři nedávno publikované metaanalýzy (25) zjistili, že v randomizovaných studiích bylo hodnoceno velmi málo intervencí (tabulka 5). Signifikantní efekty byly popsány pouze u vitamínu E, testosteronu, duloxetinu, NSAID a prednisolonu.

Problém osteoporózy vznikající na podkladě léčby IA u pooperačně léčených pacientek v současné době ustupuje do pozadí, neboť je u velkého

podílu pacientek profylakticky řešen adjuvantní indikací bisfosfonátů či RANKL inhibitoru.

Léčba everolimem je často provázena nežádoucími účinky, především toxickou pneumonií, stomatitidou, kožními změnami a otoky. Lék má poměrně úzké terapeutické spektrum, je třeba pozorně kontrolovat medikaci a předcházet možným nevhodným interakcím. Za zaznamenaní hodný pokrok proto považují nedávno publikované výsledky studie (26), která u žen léčených everolimem a exemestanem prokázala vysokou účinnost profylaktického provádění výplachů s dexamethasonem. Pacientky po dobu 8 týdnů kloktaly (a poté vyplivovaly!) 4x denně 2 minuty 10 ml vodného roztoku obsahujícím 1 mg dexamethasonu. Osmý týden po zahájení léčby byla popsána stomatitida st. II či závažnější u 2 % žen, což je zásadně méně než 33% incidence pozorovaná ve studii BOLERO-2.

A protože se budeme stále častěji setkávat s nasazením inhibitorů CDK4/6, je třeba být připraven na léčbu jejich nežádoucích účinků. Pravděpodobně z důvodu rozdílné afinity k CDK1 a CDK2 je pozorován rozdíl v nežádoucích účincích palbociklibu a ribociklibu na straně jedné a abemaciclibu na straně druhé. Pro první dva jmenované je třeba jako zásadní zmínit výskyt neutropenie a leukopenie stupňů III a IV dle NCIC CTC kritérií u přibližně 60 % pacientů. Tato extrémně vysoká incidence je v protikladu proti poměrně nízké incidenci klinicky zaznamenaných infekcí (což je dobře, byť vysvětlení pro tuto skutečnost nemáme). Monitoring krevního obrazu a modifikace dávkování jsou proto, zejména při zahájení léčby, velmi významné. Na druhé straně nejvýznamnější problémy spojené s nasazením abemaciclibu je významná únava, pokles výkonnostního stavu a průjmy.

Z praktického hlediska považují za důležité upozornit na relativně často pozorovanou chybu při podání fulvestrantu. Fulvestrant je určen výhradně pro postmenopauzální pacientky, tedy u premenopauzálních je třeba nasadit LHRH analoga nebo navodit menopauzu chirurgicky!

## Závěr

Nové indikace osvědčených hormonálních léků a moderní kombinace hormonálních preparátů a cílené léčby zlepšují přežívání pacientek s karcinomem prsu a nezbyvá než doufat, že touto prokazatelně účinnější léčbou bude možno léčit již brzy a všechny, které z ní mohou profitovat.



## LITERATURA

1. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole Breast Cancer Res Treat 2009; 113: 145–51.
2. Llombart-Cussac A, Guerrero A, Galan A, et al. Phase II trial with letrozole to maximum response as primary systemic therapy in postmenopausal patients with ER/PgR[+] operable breast cancer Clin Transl Oncol 2012; 14: 125–131.
3. Fontein DB, Charehbili A, Nortier JW, et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients—a phase II trial Eur J Cancer 2014; 50: 2190–2200.
4. Carpenter R, Doughty JC, Cordiner C, et al. Optimum duration of neoadjuvant letrozole to permit breast conserving surgery Breast Cancer Res Treat 2014; 144: 569–576.
5. Davies CH, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. Lancet 2013; 381: 805–816.
6. The aTTom collaborative group: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years vs. stopping at 5 years in 6953 women with early breast cancer. J Clin Oncol 2013; 31(Suppl. 18): Abstr. 5.
7. EBCTCG: Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomized trials. Lancet 2015; 386: 1341–1352.
8. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extended aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. N Engl J Med 2016; 37: 209–219.
9. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy with letrozole in postmenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer who have completed previous adjuvant treatment with an aromatase inhibitor. Proc. SABCS 2016; Abstr. S1–05.
10. Tian-Heijen VC, van Hellemond IE, Peer RG, et al. First results from the multicenter phase III DATA study comparing 3 vs. 6 years of anastrozole after 2–3 years of tamoxifen in postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer. Proc. SABCS 2016; Abstr. S1–03.
11. Blok EJ, van de Velde CJH, Meershoek-Klein Krannenburg EM, et al. Optimal duration of extended letrozole treatment after 5 years of adjuvant endocrine therapy. Proc. SABCS 2016; Abstr. S01–04.
12. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, et al. A phase 3 randomized clinical trial of continuous vs. intermittent letrozole in postmenopausal women who have received 4–6 years of adjuvant endocrine therapy for lymphnode positive, early breast cancer. Proc. ASCO 2017; Abstr. 503.
13. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomized, double-blind, phase III trial. Lancet 2016; 388: 2997–3005.
14. Poggio F, Ceppi M, Lambertini M, et al. Concurrent versus sequential adjuvant chemo-endocrine therapy in hormone-receptor positive early stage breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Breast 2017; 33: 104–8.
15. Cardoso F, Villanueva C, Cruz FM, et al. Everolimus plus endocrine therapy in patients with estrogen receptor-positive, HER2-Neu negative advanced breast cancer: first-and second-line data from phase 2 BOLERO-4 study. Proc. ASCO 2017; Abstr. 1010.
16. Xu H, Yu S, Liu Q, et al. Recent advances of highly selective CDK4/6 inhibitors in breast cancer. J Hematol Oncol 2017; 10: 97–109.
17. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer who progressed on endocrine therapy. Proc. ASCO 2017; Abstr. 1000.
18. Cristofanilli M, Turner CN, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17: 425–439.
19. Finn SR, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozol in advanced breast cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1925–36.
20. Hortobagyi GN, Stemmer SN, Burris HA, et al. Ribociclib as first line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1738–1748.
21. Finn SR, Crown J, Lang I, et al. Overall survival results from the randomized phase II study of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) vs. letrozole alone for frontline treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-018). Proc. ASCO 2017; Abstr. 1001.
22. Di Leo A, Seok LK, Ciruelos E, et al. BELLE-3: A phase III study of buparlisib + fulvestrant in postmenopausal women with HR+, HER2-, aromatase inhibitor-treated, locally advanced or metastatic breast cancer, who progressed on or after mTOR inhibitor-based treatment. Proc. SABCS 2016; Abstr. S4–07.
23. Baselga J, Im SA, Iwata H, et al. PIK3CA status in circulating tumor DNA predicts efficacy of buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with endocrine-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer: first results from the randomized, phase III BELLE-2 trial. Proc. SABCS 2015; Abstr. S6–01.
24. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. J Clin Oncol 2016; 34: 3069–103.
25. Roberts K, Rickett K, Greer R, et al. Management of aromatase inhibitor induced musculoskeletal symptoms in postmenopausal early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev in Oncol Hematol 2017; 111: 66–80.
26. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone-receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single arm, phase II trial. Lancet Oncol 2017; 18: 654–662.