

Současná indikace systémové neoadjuvantní terapie u pacientek s karcinomem prsu

Adam Paulík

Klinika onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové

Neoadjuvantní terapie byla až donedávna indikována pouze z důvodu umožnění či usnadnění operability primárně nemetastatického lokálně pokročilého karcinomu prsu. V poslední době dochází k rozšíření jejího použití i u primárně dobře operabilních tumorů s negativními biologickými charakteristikami jako časná terapie možného mikrometastatického systémového onemocnění. Velká pozornost v současném výzkumu je věnována úplnému vymizení invazivní složky nádoru v prsu a spádových uzlinách indukovanému neoadjuvantní léčbou (tzv. patologická kompletní remise – pCR). Zkoumají se prediktory vzniku pCR, vliv jejího dosažení na dlouhodobou prognózu a možnosti jejího fungování jako validního náhradního cílového ukazatele účinnosti terapie i v adjuvantním podání. Při značné časové a ekonomické náročnosti adjuvantních studií by zrychlené schválení léků ověřených v neoadjuvanci i pro adjuvantní indikaci (v rámci tzv. zrychleného schvalovacího procesu) mohlo znamenat jejich rychlejší vývoj, časnější dostupnost pro pacienty a menší finanční náklady.

Klíčová slova: neoadjuvantní, adjuvantní, patologická kompletní remise, zrychlený schvalovací proces, náhradní cílový ukazatel.

Current indications for systemic neoadjuvant treatment in breast cancer patients

Neoadjuvant therapy has been until recently indicated solely for enabling or facilitating surgical resection in primarily non-metastatic locally advanced breast cancer. Recently, it has spread its field of application even in primarily well-operable tumors with dismal biological features as an early therapy of potential micrometastatic systemic disease. In contemporary research, great attention is paid to the complete extinction of invasive tumor in breast and regional lymph nodes after neoadjuvant therapy (i.e. pathologic complete response – pCR). Predictors of pCR, the effect of pCR on long-term outcome and its possible role as valid surrogate endpoint for the treatment efficacy in adjuvant setting are being currently investigated. Given the considerable financial and long-term issues of adjuvant trials, the accelerated approval of new drugs that proved effective in generating pCR in neoadjuvancy can be used for the adjuvant treatment. So that we could develop new therapeutic agents and get them to patients quicker with less cost.

Key words: neoadjuvant, adjuvant, pathologic complete remission, accelerated approval process, surrogate endpoint.

Onkologie 2015; 9(1): 22–26

Úvod do problematiky

Primárním (a nejpůvodnějším) cílem neoadjuvantní léčby u karcinomu prsu bylo dosáhnout operability primárně neoperabilního tumoru či umožnit šetrnější prs zachovný výkon u pacientek indikovaných úvodně k mastektomii. Sekundární výhody zahrnují: 1) možnost posoudit chemosenzitivitu in vivo s event. změnou chemoterapie na nezkrížené rezistentní režim, 2) časnou eradikaci mikrometastatického systémového postižení (především u agresivních typů karcinomu prsu, kde předpokládáme paralelní mechanismus metastazování), 3) dosažení patologické kompletní remise (pCR) s pozitivním ovlivněním dlouhodobé prognózy, 4) lepší distribuci léčiva do nádorové tkáně při intaktním cévním zásobení. Rizika neoadjuvantního přístupu na druhou stranu představuje: 1) možnost progresu tumoru při léčbě (cca 5 % pacientek) a tedy oddálení nebo znemožnění chirurgického zákroku (1), 2) teoretickou možnost indukce rezistence k chemoterapii, 3) u pacientek, které nepodstoupily před zahájením léčby vyšetření sentinelové uzliny ztrátu

prognostické informace. Neoadjuvantní léčba v porovnání s léčbou adjuvantní pochopitelně nezhoršuje dlouhodobé výsledky jako čas bez choroby (disease-free survival – DFS) nebo celkové přežití (overall survival – OS) (studie NSABP B-18, EORTC 10902, ABCSG7 a další). Léčebně využíváme všech systémových modalit: chemoterapie, biologické terapie a hormonální léčby. Přístup k neoadjuvantní léčbě můžeme zhruba selektovat do čtyř skupin podle jednotlivých molekulárních subtypů:

1) vysoce hormonálně dependentní karcinomy (vysoká exprese estrogenových – ER a progesteronových – PR receptorů, nízký grade, nízké Ki-67, HER-2 negativní) se značnou chemorezistencí a vysokou hormonální senzitivitou – Luminal A subtyp (hormonální terapie),

2) hormonálně dependentní tumory s agresivnějším fenotypem (vyšší grade, vyšší Ki-67, nízká hladina PR, HER-2 negativní), spíše chemosenzitivní, částečně hormonálně senzitivní – Luminal B/HER-2 negativní subtyp (chemoterapie na bázi antracyklinu, cyklofosfamidu a většinou i taxanu),

3) triple negativní karcinomy – ER, PR a HER-2 negativní, vysoce agresivní (vysoké Ki-67, vysoký grade), hormonálně rezistentní, často spojené s BRCA mutací (chemoterapie na bázi antracyklinu, cyklofosfamidu a většinou taxanu, nově potvrzen účinek kombinace s platinovými deriváty, probíhají studie s PARP inhibitory),

4) HER-2 pozitivní nádory – Luminal B a non-luminalní/HER-2 pozitivní (HER-2 enriched s negativitou ER a PR) (kombinace chemoterapie na bázi antracyklinu, cyklofosfamidu a taxanu s trastuzumabem, prokázán efekt duální anti-HER-2 blokády kombinacemi trastuzumabu s lapatinibem a pertuzumabem). Je třeba mít na paměti, že ke klinické odpovědi může dojít velice rychle (po 1–2. cyklu), proto je nutné časné (většinou po 2. cyklu) provést označení nádoru (tuš, pigment) pro umožnění lepší orientace chirurgovi (a v případě mastektomie i patologovi).

Význam patologické kompletní odpovědi

Důležitým a v posledních letech rozsáhle diskutovaným ukazatelem úspěšnosti neoadju-

Tabulka 1. Studie u triple-negativního karcinomu prsu (výběr)

Lék	Studie	Terapie	Četnost pCR %
platinový derivát	I-SPY II	Veliparib+CBDCA+P	52
		P	26
	Silver, et al.	Cisplatina 75mg/m ² q3w ■ BRCA1 mutace ■ BRCA1 wild-type/neznámý	21 15
platinový derivát, bevacizumab	Ryan, et al.	Cisplatina 75mg/m ² +bev q3w	15
	GeparSixto	P+M + bev (triple neg.) + L+T (HER-2 poz.) + CBDCA (AUC 2) bez CBDCA	53,2 (BRCA+ – 66,7%, TIL+ – 74%) 36,9 (p = 0,005)
	CALGB 40603	P>ddAC P+bev>ddAC P+CBDCA>ddAC P+CBDCA+bev>ddAC CBDCA vs. non-CBDCA bev vs. non-bev	39 43 49 60 (p = 0,52) 54 vs. 41 (p = 0,0029) 52 vs. 44 (p = 0,057)

CBDCA – karboplatina; P – paklitaxel; bev – bevacizumab; M – nepeglylovaný lipozomální doxorubicin; L – lapatinib; T – trastuzumab; ddAC – dose dense doxorubicin, cyklofosfamid; TIL – tumor infiltrující lymfocyty

Tabulka 2. Studie u HER-2 pozitivního karcinomu prsu (výběr)

Lék	Studie	Terapie	Četnost pCR %
trastuzumab	MDACC Buzdar, et al.	P+T>FEC +T	65,2 (p = 0,016)
	NOAH Gianni, et al.	AP+T>P+T>CMF+T	38 (p = 0,001)
	Fáze II Pierga, et al.	EC>D+T	26
	ABCSG-24 Steger, et al.	ED+/-Cap+T	40 (p = 0,369)
trastuzumab, lapatinib	NeoALTTO	T>T+P	29,5
		L>L+P	24,7
		T+L>T+L+P	51,3
	GeparQuinto	EC+T>D+T EC+L>D+L	30,3 22,7 (p = 0,04)
	Holmes, et al.	T>FEC+T>P+T L>FEC+L>P+L T+L>FEC+T+L>P+T+L	54 45 74
	CHER-LOB Guarneri, et al.	P+T>FEC+T P+L>FEC+L P+T+L>FEC+T+L	25 26,3 46,7
trastuzumab, pertuzumab	NeoSphere	D+T	29
		D+T+Pert	45,8
		T+Pert	16
		D+Pert	24

P – paklitaxel; D – docetaxel; T – trastuzumab; FEC – 5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid; AP – doxorubicin, paklitaxel; CMF – cyklofosfamid, metotrexat, 5-fluorouracil; L – lapatinib; Pert – pertuzumab

vantní terapie je četnost dosažených patologických kompletních remisí. Ta je ve většině studií definována jako nepřítomnost invazivní složky karcinomu v prsu i axilárních uzlinách po léčbě. Existují ale i další méně frekventované definice, které je potřeba vzít v úvahu při interpretaci výsledků studií (vymizení i in situ komponenty, vymizení invazivní složky pouze v prsu atd.). Bylo prokázáno, že dosažení pCR v primárním nádoru a lymfatických uzlinách je spojeno s delším obdobím bez nemoci a celkovým přežitím; tento prognostický význam má pCR u triple negativního, neluminálního/HER-2 pozitivního a luminálního/HER-2 negativního karcinomu. U luminálního A a luminálního/HER-2 pozitivního

ho podtypu nebyl vztah mezi dosažením pCR a celkovým přežitím prokázán. Vysvětlením je možná velmi dobrá prognóza těchto karcinomů při použití moderní systémové léčby sama o sobě, a to i v případech bez pCR, zatímco pacienti s agresivními typy nádorů prsu mají při nedosažení pCR značně horší prognózu a rozdíl v přežití závislý na dosažení či nedosažení úplné patologické odpovědi tedy spíše statisticky vynikne. Četnost dosažených pCR se liší dle molekulárního typu nádoru, nejvyšších hodnot (30–60%) dosahují triple negativní (především basal-like) a neluminální/HER-2 pozitivní tumory, naopak u nádorů Luminal A je pozorována řádově nižší (2–10%).

V současném výzkumu je pozornost zaměřena na několik klíčových otázek:

1) Jaké jsou prediktory vzniku pCR a které skupiny pacientek budou nejvíce benefitovat z neoadjuvantní léčby?

2) Může dosažení pCR predikovat účinnost léčby i v adjuvantním podání ve smyslu prodloužení celkového přežití, t.j. jedná se o spolehlivý náhradní cílový ukazatel účinnosti v adjuvantním režimu? (Koncept založený na zrychleném schvalovacím procesu – accelerated approval process – léku do adjuvantní indikace na základě potvrzení jeho účinnosti v neoadjuvanci, výhodou je rychlejší zavedení léků do klinické praxe při snížených finančních nákladech).

3) Může dosažení nebo nedosažení pCR individualizovat následný terapeutický postup? (Při dosažení pCR redukovat následnou léčbu s omezením toxicity, při nedosažení pCR snaha o překonání rezistence.). Na některé z těchto otázek se pokusí odpovědět následující text.

Neoadjuvantní hormonální léčba

Neoadjuvantní hormonální léčba by měla být zvážena především u postmenopauzálních žen s vysoce hormonálně citlivými tumory u kterých je předpoklad chemorezistence – Luminal A subtyp (vysoká pozitivita ER, exprese PR > 20%, Ki-67 < 20%, HER-2 negativní). Ačkoliv dle literatury je četnost pCR poměrně nízká (2–10%), hormonální léčba dosahuje vysokého počtu léčebných odpovědí a konverzí na prs zachovné výkony. Z důvodu vynikající prognózy tohoto typu nádoru není snaha dosáhnout pCR opodstatněná. Inhibitory aromatázy dosahují konzistentně lepších výsledků než tamoxifen. Ve studii P024 byla srovnávána čtyřměsíční neoadjuvantní terapie letrozolem oproti tamoxifenu u pacientek s tumorem stadia II a III. Žádná z pacientek nebyla při zařazení do studie kandidátkou pro prs zachovný výkon a 14% pacientek bylo inoperabilních. Letrozol zvýšil klinickou léčebnou odpověď (55% vs. 36%, p < 0,001) a četnost prs zachovných výkonů (45% vs. 35%, p = 0,022) v porovnání s tamoxifinem (2). Podobně navýšil v jiné studii oproti tamoxifenu četnost klinických odpovědí (76% vs. 40%, p = 0,05) a prs zachovných výkonů (36,8% vs. 20%, p = 0,05) i exemestan (3). Ve studii ACOSOG Z1031 nebyl u 374 žen nalezen statisticky významný rozdíl v klinické odpovědi mezi letrozolem, anastrozolem a exemestanem (4). Na základě dostupných dat se doporučuje tedy v současnosti preferovat inhibitory aromatázy a podávat neoadjuvantní hormonální léčbu po dobu minimálně 4–8 měsíců, kdy je pozorováno největší zmenšení tumoru.

Triple negativní karcinom prsu

Triple negativní karcinom tvoří přibližně 15 % ze všech karcinomů prsu. Je definován ztrátou exprese ER, PR a HER-2 receptoru (human epidermal growth factor receptor 2 patří do rodiny receptorů pro epidermální růstový faktor – EGFR/ERBB). Klinicky je charakteristický zvýšeným rizikem rekurence a horším celkovým přežíváním v porovnání s karcinomy Luminal A a B navzdory jeho vysoké chemosenzitivitě. Molekulární, patologická i klinická data posledních let ukazují, že se jedná o velmi heterogenní skupinu nádorů s rozdílným biologickým chováním a odpovědí na léčbu. Detekcí genové exprese pro ER, PR a HER-2 na úrovni mRNA bylo identifikováno šest subtypů: dva bazaloidní (BL-1 a BL-2), imunomodulační (IM), mezenchymální (M), mesenchymal stem-like (MSL) a luminální androgenový (LAR – luminal androgen receptor). Zhruba 80 % tvoří tzv. bazaloidní karcinomy exprimující cytokeratiny charakteristické pro ductální bazální epitel, jejichž původ se nejspíše odvozuje od bazálních myoepiteliálních buněk. Zbytek je tvořen HER-2/neu pozitivními a luminálními (především ER pozitivními) podtypy.

Dlouhá léta je známý těsný vztah mezi přítomností germinální mutace tumor supresorového genu BRCA a triple negativním karcinomem prsu. Pacientky s přítomnou BRCA1/2 mutací mají celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu cca 85 %. Z těchto nádorů je 80 % triple negativních a žena s triple negativním karcinomem prsu má přibližně 6krát vyšší riziko nosičství BRCA1 mutace (5). Dosažení patologické kompletní remise je u triple negativního karcinomu silným prognostickým faktorem statisticky významného prodloužení DFS (poměr rizik – HR 0,48, 95 % interval spolehlivosti – CI: 0,37–0,63) a OS (HR 0,48, 95 % CI: 0,33–0,69) (6). Na druhou stranu pacientky, které nedosáhly pCR mají 6krát vyšší pravděpodobnost rekurence (95 % CI: 3,92–9,25) a 12krát vyšší pravděpodobnost smrti (95 % CI: 5,82–26,49) (7). Riziko relapsu je nejvyšší v prvních pěti letech a poté prudce klesá pod úroveň luminálních nádorů.

Dosavadní algoritmus neoadjuvantní chemoterapie se opírá stále především o režimy na bázi antracyklinu s cyklofosfamidem v kombinaci s taxanem podávané sekvenčně nebo konkomitantně s dosažením pCR ve 20–40 % případů. Pořadí sekvence neovlivňuje léčebné výsledky. Byla prokázána superiorita paklitaxelu podávaného v týdenním nebo dvoutýdenním režimu oproti režimu s intervalem 3 týdny; konzistentně s daty u metastatického karcinomu a v adjuvantní indikaci. Naproti tomu se docetaxel jeví být

efektivnějším a lépe tolerovatelným při třítydenním podání. Jelikož pacientky s přítomnou BRCA mutací vykazují deficit mechanismu homologní rekombinace v opravě poškozené DNA je zde snaha využít tohoto jevu terapeuticky. Jedná se např. o podání inhibitorů poly (ADP-ribose) polymerázy (PARP inhibitory). Vrozené mutace genu BRCA způsobují nefunkčnost jedné jeho alely. Každá lidská buňka je poté zvýšeně náchylná ke ztrátě i druhé funkční (divoké) alely; výsledkem je vyřazení genu z funkce a ztráta možnosti homologní rekombinace a opravy poškozené DNA (tzv. ztráta heterozygozity). PARP inhibitor poté zablokuje zbývající alternativní cestu opravy DNA na podkladě excize bází (BER – base excision repair) a v nádorové buňce je aktivována apoptóza. Tento mechanismus je selektivně cytotoxický pouze k nádorovým buňkám, neboť v nenádorové buňce je ochrana integrity genomu zachována. BRCA jako tumor supresorový gen vyžaduje k vyřazení z funkce mutaci obou alel a v nenádorové buňce, kde je jedna alela funkční není mechanismus homologní rekombinace narušen. Navzdory této elegantní hypotéze jsou výsledky s užitím PARP inhibitorů rozporuplné. Neúspěch iniparibu v prodloužení času do progresu i celkového přežití u pacientek s metastatickým triple negativním karcinomem prsu vedl dokonce ke zrušení několika plánovaných neoadjuvantních studií (8).

Přesto se v současnosti v neoadjuvantní testuje několik silných PARP inhibitorů jako olaparib a veliparib. Ve studii 2. fáze I-SPY II (inovační studie s adaptivním designem zaměřená na biomarkery řízené vyhledávání vhodných látek a jejich kombinací do neoadjuvantní léčby) zaznamenal veliparib v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem pCR u 52 % pacientek v porovnání s 26 % u samotného paklitaxelu. Antracykliny byly podány v obou skupinách (9). Preklinická data ukazují, že BRCA pozitivní tumory jsou více citlivější k platinovým derivátům a gemcitabinu než k taxanům. Například u pacientek s pokročilým triple negativním karcinomem prsu léčených monoterapií taxany bylo dosaženo horší objektivní léčebné odpovědi (20 %) a času do progresu (1,8 měsíce) u nosiček BRCA1 mutace v porovnání se sporadickými tumory (42 % a 3,8 měsíce) (10). Toto pozorování ovšem není dále jednoznačně potvrzeno. Při podání standardní neoadjuvantní léčby na bázi antracyklinu/cyklofosfamidu a taxanu je četnost dosažených pCR podobná (37 % vs. 31 %) u BRCA pozitivních i negativních tumorů. Účinek platinových derivátů je zkoumán v neoadjuvantním podání jak u BRCA pozitivních tak

u sporadických triple negativních karcinomů, a to vzhledem k jejich stejnému biologickému chování, citlivosti na kombinovanou chemoterapii i podobné genové expresi. Aplikace cisplatin v monoterapii každé 3 týdny dosáhla pCR u 21 % BRCA1 pozitivních pacientek (6/28) a u 15 % (4/26) pacientek s neznámým či divokým genem BRCA1/2 (11). V jiné studii stejné dávkové schéma cisplatin ve čtyřech cyklech v kombinaci s bevacizumabem každé 3 týdny ve třech cyklech zaznamenalo četnost pCR 15 % (12).

Na ASCO meetingu 2014 byly prezentovány důležité výsledky studie II. fáze GeparSixto. Ve studii bylo léčeno 315 pacientek osmnácti cykly týdenního paklitaxelu v kombinaci s týdenním nepegylovaným lipozomálním doxorubicinem. Pacientky s triple negativním karcinomem navíc dostávaly bevacizumab každé 3 týdny a pacientky s HER-2 pozitivním karcinomem kombinaci lapatinibu s trastuzumabem. Všechny pacientky byly randomizovány 1:1 k aplikaci karboplatiny AUC 1,5–2 v týdenním režimu. Primárním cílem studie bylo porovnat četnost pCR (ypT0ypN0) v rameni s karboplatinou a bez. Sekundárním cílem bylo zhodnotit korelaci mezi BRCA statutem, rodinnou historií karcinomu prsu a ovária a pCR. Obě ramena vykazovala vyrovnané klinické charakteristiky. Kolem 10 % pacientek mělo tumor T3/4, pozitivní uzliny byly přítomny ve 40–45 %, nádor grade 3 v 75 %, BRCA1 pozitivních mutací bylo 11 % a 13 %. Celkově bylo v rameni s karboplatinou dosaženo statisticky významného zvýšení počtu pCR (53,2 % vs. 36,9 %, odds ratio – OR 1,94, 95 % CI: 1,24–3,04, $p = 0,005$). Z přidání karboplatiny nejvíce profitovaly pacientky s rodinnou historií nádoru prsu či ovária (nárůst pCR o 26,7 %, 57,5 vs. 30,8 %, OR = 3,04, $p = 0,02$) a pacientky s přítomností mutace BRCA s nebo bez pozitivní rodinné anamnézy (nárůst pCR o 23,2 %, 66,7 vs. 43,5 %, OR = 2,6, $p = 0,13$). Účinnost u žen bez rizikových faktorů byla marginální (rozdíl pCR 11,5 %, 46 vs. 34,5 %, OR 1,61, $p = 0,13$). Zajímavé bylo zjištění, že vysoká pozitivita tumor-infiltrujících lymfocytů ve stromatu (TIL) byla silným prediktorem účinnosti karboplatiny. Dosažená četnost pCR v rameni s karboplatinou činila 74 % v porovnání s 43 % u pacientek, které karboplatinu nedostaly ($p = 0,005$). Tento prediktivní vliv imunologického markeru na léčbu je v souladu s aktuálními daty a možná stojí na počátku velkého zlomu v léčbě karcinomu prsu, která by mohla být v budoucnu orientována (např. jako u maligního melanomu) na vyvolání imunitní reakce specifické pro konkrétní nádor konkrétního jedince a její dlouhodobé udržení. Není ovšem zanedbatelné, že velké množství pacientů z obou studijních ra-

men studii nedokončilo vzhledem k nežádoucím účinkům této intenzivní terapie (13).

V prosinci 2013 byla v San Antoniu (San Antonio Breast Cancer Symposium) prezentována další studie II. fáze CALGB 40603. Celkem 454 pacientek s triple negativním karcinomem prsu stadia II/III bylo zařazeno ve schématu 2×2 ke dvanácti cyklům týdenního paklitaxelu následovaného čtyřmi cykly dávkově denzního doxorubicinu a cyklofosfamidu. Pacientky byly randomizovány k aplikaci čtyř cyklů karboplatiny AUC6 každé 3 týdny konkomitantně s paklitaxelem oproti paklitaxelu samotnému a k devíti cyklům bevacizumabu každé 2 týdny konkomitantně s paklitaxelem a AC oproti rameni bez bevacizumabu. Přidání karboplatiny zvýšilo četnost pCR (ypT0ypN0) v per-protokol populaci o 13 % (54 % vs. 41 %, $p = 0,0029$). Bevacizumab také zvýšil pCR, ale nesignifikantně (52 % vs. 44 %, $p = 0,057$). Kombinace karboplatiny a bevacizumabu dosáhla nejvyšší četnosti pCR (60 %), ale tento výsledek byl statisticky značně nesignifikantní ($p = 0,52$) a potvrzuje, že mezi těmito dvěma látkami neexistuje synergistický efekt. Toxicita spojená s bevacizumabem byla důvodem ukončení léčby u 23 % pacientek v porovnání s 6–13 % v ostatních ramenech. Jednalo se především o arteriální hypertenzi grade 3, febrilní neutropenii, krvácení a pooperační komplikace, a to i v případech, kdy byl bevacizumab ukončen šest týdnů před operací (14). Také výsledky z předchozích studií s bevacizumabem jsou rozporuplné: ve studii GeparQuinto bylo sice zaznamenáno zvýšení četnosti pCR ze 28 % na 39 %, ovšem ve studii NSABP B-40 byl tento rozdíl zcela minimální (41 % vs. 44 %). Z těchto důvodů je v současnosti zastáván spíše konsenzus proti rutinnímu využití bevacizumabu v neoadjuvantním podání. Naopak přidání karboplatiny je spíše preferováno (i když ne jednoznačně). Jednoznačným se ovšem jeví její přidání ke standardní chemoterapii tam, kde je cílem zvýšení pravděpodobnosti dosažení pCR a tedy umožnění operability primárně inoperabilního tumoru, umožnění prs zachovného výkonu u pacientek v úvodu indikovaných k mastektomii, snížení rizika lokoregionální recidivy nebo event. tam, kde se u pacientek s cN1 chceme při konverzi na ypN0 vyhnout axilární dissekcii či radioterapii.

Je také důležité si uvědomit, že žádná z těchto studií nebyla sestavena k prokázání vlivu neoadjuvantní léčby na prognózu pacienta (t.j. na celkové přežití či dobu do rekurence), ale pouze k průkazu statisticky vyšší četnosti dosažení pCR při použití nového léku. V ostatních studiích byla používána jak cisplatina tak karbo-

platina s podobnými četnostmi pCR. Data pro upřednostnění jednoho platinového derivátu před druhým neexistují. Použití gemcitabinu v kombinované neoadjuvantní léčbě navzdory dobrým preklinickým datům není v současné době postup založený na důkazu.

HER-2 pozitivní karcinom prsu

Zhruba u 15 % pacientek je přítomna zvýšená exprese receptoru HER-2 nebo je prokázána amplifikace genu pro tento protein. HER-2 je pokládán za jednoznačný prognostický faktor spojený s horšími výsledky léčby (kratší doba bez nemoci, kratší celkové přežití, agresivnější průběh choroby). Jedná se ovšem také o prediktivní faktor účinnosti trastuzumabu; monoklonální protilátky zacílené proti extracelulární části receptoru HER-2. Trastuzumab v neoadjuvantním a adjuvantním podání mění výraznou měrou prognózu pacientek. Především u Luminal B subtypů vykazuje lepší léčebné výsledky než u pacientek Luminal B HER-2/neu negativních, které nedostávaly trastuzumab. Intravenózní i subkutánní podání trastuzumabu vykazuje srovnatelnou účinnost, při vyšší preferenci subkutánního podání jak ze strany pacientů, tak zdravotníků. Neoadjuvantní léčba se tedy opírá o kombinaci chemoterapie založené na antracyklinu (AC, FAC, EC, FEC) s taxanem (paklitaxel, docetaxel). Sekvenční podání taxanů se jeví přínosnější než konkomitantní podání s antracyklinem – existují data o zdvojnásobení četnosti pCR při sekvenčním postupu oproti konkomitantnímu (14 % vs. 7 %, 30 % vs. 15 %). Přidání cílené anti-HER/2 léčby k chemoterapii dosahuje dle literatury další navýšení četnosti pCR na 26–65 %.

Studie III. fáze NOAH III (Neo-adjuvant Herceptin) zařadila 228 pacientek s lokálně pokročilým karcinomem prsu k neoadjuvantní chemoterapii na bazi antracyklinů s taxany a trastuzumabem. V rameni s trastuzumabem dosáhlo pCR téměř 2× více pacientek (39 % vs. 20 %, $p = 0,02$). Na ASCO meetingu 2013 byla prezentována follow-up data po mediánu sledování 5,4 roku. Ve skupině s trastuzumabem bylo zaznamenáno statisticky významné prodloužení intervalu bez události (event-free survival – EFS) 57,5 % vs. 43,3 % (HR 0,64, $p = 0,016$). U pacientek, které dosáhly pCR byl tento rozdíl ještě značnější (86,5 % vs. 54,8 %, HR 0,29, $p = 0,008$). Dosažení pCR bylo tedy v této studii indikátorem dlouhodobé příznivé prognózy. V rameni s trastuzumabem byl pozorován i silný trend k vyššímu pětiletému celkovému přežití (73,5 % vs. 62,9 %, HR 0,66, $p = 0,055$) (15).

Ve studii III. fáze GeparQuattro byly u 1 510 žen podány 4 cykly chemoterapie EC. Následně byly pacientky randomizovány ke čtyřem cyklům docetaxelu (rameno A) nebo ke čtyřem cyklům docetaxelu s kapecitabinem (rameno B) nebo ke čtyřem cyklům docetaxelu následovaným kapecitabinem (rameno C). HER-2 pozitivní pacientky dostávaly navíc trastuzumab ve 3týdenním podání konkomitantně s veškerou neoadjuvantní chemoterapií a po operaci se pokračovalo v jeho podání do celkové doby 1 roku. Četnost pCR po přidání trastuzumabu dosáhla hodnoty 31,8 % v porovnání s 15,4 % u HER-2 negativních pacientek. Dalších 14,2 % pacientek z HER-2 pozitivní skupiny a 5,2 % HER-2 negativních mělo histologicky po operaci zachyceno pouze in situ komponentu (stupeň regrese Chevalier 2). Vedlejším zjištěním této studie bylo selhání kapecitabinu (konkomitantně i sekvenčně) ve zlepšení četnosti pCR (16).

V posledních letech je velký důraz kladen na hledání možných kombinací biologické léčby zaměřené proti HER-2 receptoru (lapatinib, pertuzumab atd.) do neoadjuvantního režimu v rámci tzv. duální blokády (pertuzumab je monoklonální protilátka blokující dimerizaci HER-2 receptoru, lapatinib je nízkomolekulární tyrozin-kinázový inhibitor intracelulární části HER-2 a HER-1). Cílem je dosáhnout ještě vyššího zastoupení pCR. Ve studii II. fáze NEOSPHERE bylo 417 pacientek randomizováno do čtyř léčebných ramen: čtyři cykly trastuzumabu s docetaxelem (rameno A) nebo čtyři cykly pertuzumabu s trastuzumabem a docetaxelem (rameno B) nebo trastuzumab s pertuzumabem (rameno C) nebo pertuzumab s docetaxelem (rameno D). Antracykliny byly ve všech čtyřech ramenech podány až po operaci. Nejvyšší četnosti pCR bylo dosaženo v rameni B (45,8 %, 95 % CI: 36,1–55,7) v porovnání s ramenem A (29 %, 95 % CI: 20,6–38,5), ramenem D (24 %, 95 % CI: 15,8–33,7 %) a ramenem C (16,8 %, 95 % CI: 10,3–25,3). Počet případů závažné toxicity byl podobný v ramenech A, B a D (10–17 % pacientů). Nejnižší byl v rameni C (4 %). Za povšimnutí stojí v této studii kromě velmi vysoké četnosti pCR v rameni s chemoterapií a kombinovanou biologickou léčbou i nezanedbatelný počet pCR (16,8 %) ve skupině léčené pouze dvojkombinací anti-HER-2 léčby bez současné chemoterapie (17).

Podobné četnosti pCR bylo dosaženo v podobně koncipované studii TRYPHAENA (18). Je důležité, že kombinace trastuzumabu a pertuzumabu konkomitantně s antracyklinem nezvyšuje v kontrastu ke starším datům kardiální toxicitu. Ve studii NEOSPHERE, TRYPHAENA i dalších by-

lo pozorováno pouze zanedbatelné množství symptomatických srdečních selhání, která navíc byla reverzibilní a po ukončení léčby došlo k normalizaci ejekční frakce levé komory. Kardiální bezpečnost byla ve studii TRYPHAENA dokonce primárním cílovým ukazatelem. V roce 2013 publikoval Buzdar et al. studii u 282 HER-2 pozitivních žen, která měla odpovědět na otázku, zda dojde ke zvýšení četnosti pCR po přidání trastuzumabu konkomitantně i k antracyklinovému režimu. V kontrolním rameni byly podány čtyři cykly FEC-75 s následným sekvenčním paklitaxelem a trastuzumabem. V experimentálním rameni byl aplikován nejdříve paklitaxel s trastuzumabem a následně chemoterapie FEC-75 s konkomitantním trastuzumabem. Ačkoliv v experimentálním rameni tedy pacientky dostaly celkem dvojnásobnou dávku trastuzumabu, nebyl zaznamenán žádný rozdíl v počtu dosažených pCR (50,7 % v kontrolním rameni vs. 48,6 %, 95 % CI: 42,1–59,3 a 40,1–57,1, OR 0,90, 95 % CI: 0,55 – 1,49). A potvrdilo se opět, že konkomitantní aplikace trastuzumabu s antracyklinem nebyla rizikovější stran časné kardiotoxicity – pokles ejekční frakce pod dolní mez se vyskytl ve 12. týdnu u 0,8 % pacientů ze sekvenční skupiny a u 2,9 % z konkomitantní skupiny. Ve 24. týdnu byl tento poměr 7,1 % vs. 4,6 % (19). Multicentrická studie fáze III NeoALTTO randomizovala 455 pacientek s HER-2 pozitivním tumorem větším než 2 cm (inflamatorní karcinom byl vyloučen) do 3 léčebných ramen: lapatinib, trastuzumab a kombinace obou. Samotná anti-HER-2 léčba byla podávána prvních 6 týdnů, poté byl k ní přidán paklitaxel v týdenním podání na dobu dalších 12 týdnů. Po operaci se pokračovalo třemi cykly adjuvantní chemoterapie FEC následované stejnou anti-HER-2 léčbou jako v neoadjuvanci do celkové doby jejího podání 52 týdnů. Primárním cílem studie byla četnost pCR, která dosáhla nejvyšší hodnoty v kombinovaném rameni (51,3 %, 95 % CI: 43,1–59,5) zatímco v rameni s trastuzumabem činila 29,5 % (95 % CI: 22,4–37,5), tento rozdíl byl statisticky signifikantní ($p = 0,001$). Nebyl zaznamenán rozdíl mezi ramenem se samotným trastuzumabem a lapatinibem (29,5 % vs. 24,7 %, $p = 0,34$). Nejvyšší četnosti pCR bylo dosaženo u hormonálně negativních tumorů (61,3 % v kombinovaném rameni vs. 36,5 % v rameni s trastuzumabem, $p = 0,002$). Signifikanční rozdíl byl ale také zjištěn u hormonálně pozitivních tumorů (41,6 % vs. 22,7 %, $p = 0,013$). U pacientek s hormonálně dependentními i independentními nádory nebyl rozdíl mezi efektem trastuzumabu a lapatinibu ($p = 0,73$, $p = 0,31$). Tříleté celkové přežití bylo 93 % (95 % CI: 87–96) u la-

patinibu, 90 % (95 % CI: 84–94) u trastuzumabu a 95 % (95 % CI: 90–98) u kombinované biologické léčby. Nelíšilo se statisticky významně mezi lapatinibem a trastuzumabem (HR 0,86, 95 % CI: 0,45–1,62, $p = 0,65$) ani mezi kombinovanou terapií a trastuzumabem (HR 0,62, 95 % CI: 0,3–1,25, $p = 0,19$). Ovšem u pacientek, které dosáhly jakýmkoliv režimem pCR bylo prokázáno oproti pacientkám bez pCR signifikantní prodloužení tříletého celkového přežití (94 % vs. 87 %, HR 0,35, 95 % CI: 0,15–0,70, $p = 0,005$) a tříletého EFS (86 % vs. 72 %, HR 0,38, 95 % CI: 0,22–0,63, $p = 0,0003$). Pacientky, které dosáhly pCR měly tedy statisticky významně delší interval do vzniku události (EFS) i celkové přežití, a to neohledě k zařazení do léčebného ramene. V analýze podskupin dle hormonální dependence se zjistilo, že z dosažení pCR nejvíce benefitují pacientky s hormonálně negativními tumory. Oproti pacientkám, které nedosáhly pCR, měly delší čtyřleté EFS (85 % vs. 65 %, HR 0,34, 95 % CI: 0,17–0,63, $p = 0,001$) i celkové přežití (94 % vs. 80 %, HR 0,29, 95 % CI: 0,11–0,62, $p = 0,0003$). U hormonálně pozitivních nádorů nebyl vliv pCR na EFS či celkové přežití nalezen.

Znovu se tedy ukazuje, že HER-2+/ER- a HER-2+/ER+ tumory představují dvě rozdílné nemoci s odlišným klinickým chováním. Pacientky s ER- agresivnějšími tumory daleko více profitují s intenzivnější léčby schopné indukovat více patologických odpovědí, zatímco klinicky příznivější ER+ tumory vykazují dobrou prognózu neohledě na dosažení pCR (20).

NeoALTTO versus ALTTO

Výborné výsledky ve studii NeoALTTO měla potvrdit velice očekávaná adjuvantní studie ALTTO. Jednalo se o dosud největší randomizovanou adjuvantní studii fáze III u časného HER-2 pozitivního karcinomu prsu. Primárním cílem studie bylo přežití bez invazivního tumoru (DFS). Celkem 8381 pacientek bylo ve 44 zemích světa randomizováno do čtyř léčebných ramen: lapatinib – L (52 týdnů), trastuzumab – T (52 týdnů), trastuzumab (16 týdnů) se sekvenčním lapatinibem T>L (34 týdnů) po šestitýdenním „wash out“ intervalu a lapatinib s trastuzumabem L+T (52 týdnů). Anti-HER-2 terapie byla zahájena po kompletaci chemoterapie, konkomitantně s taxanem po skončení antracyklinu nebo s režimem na bázi platiny, který neobsahoval antracyklin. Rameno s monoterapií lapatinibem bylo uzavřeno ve 2011 pro nižší účinnost. L+T vs. T bylo testováno pro superioritu a T>L vs. T pro non-inferioritu. Po mediánu sledování 4,5 roku nebyl mezi L+T vs. T zaznamenán statistický vý-

znamný rozdíl v DFS (HR 0,84, 97,5 % CI: 0,7–1,02, $p = 0,048$, čtyřleté DFS 88 % vs. 86 %). Také nebyla prokázána non-inferiorita T>L vs. T (HR 0,93, 97,5 % CI: 0,76–1,13, $p = 0,044$, čtyřleté DFS 87 % vs. 86 %), při non-inferioritní cut-off hodnotě 1,11. V kombinovaném rameni L+T byla oproti samotnému trastuzumabu zaznamenána vyšší toxicita: průjem (75 % vs. 20 %), rash (55 % vs. 20 %) a hepatobiliární toxicita (23 % vs. 16 %) (21).

Vzhledem ke zdvojnásobení četnosti pCR při dvojkombinaci trastuzumabu s lapatinibem jsou tato data nečekaná a v odborné veřejnosti vzbudila velké zklamání. Od prezentace této studie na ASCO meetingu 2014 se rozhořela debata snažící se vysvětlit selhání přidání lapatinibu v adjuvantním podání na přežití pacientek, tedy diskrepanci mezi výsledky studie NeoALTTO a ALTTO. Byly zmíněny rozdíly mezi oběma studiemi: NeoALTTO (menší počet pacientů – 455, primární endpoint pCR, neměla sílu k průkazu EFS, 2 % T1, 16 % N0, 72 % nebylo kandidátem prs zachovného výkonu, v neoadjuvanci z chemoterapie pouze taxany, FEC až po operaci) vs. ALTTO (přes 8000 pacientů, primární endpoint DFS a OS, 45 % T1, 40 % N0, standardní chemoterapie s biologickou léčbou až po operaci). Je zřejmé, že pacientky ve studii ALTTO měly v porovnání s NeoALTTO výrazně méně rizikovější onemocnění, což se promítlo i do nižší četnosti událostí (events). Bylo jich zaznamenáno pouze 550 z plánovaných 850, kterých bylo třeba k detekci skutečného poměru rizik 0,8 při hodnotě $p = 0,05$. Tento nízký počet DFS událostí tedy mohl zabránit průkazu skutečného rozdílu mezi skupinami. Naopak ve studii NeoALTTO mohla být četnost pCR nadhodnocena zařazením antracyklinového režimu až do adjuvance, což mohlo zvýraznit benefit anti-HER-2 terapie.

Závěr a perspektivy

Selhání kombinované biologické terapie v adjuvantní léčbě, které prokázaly v roce 2014 výsledky zatím nejrozsáhlejší adjuvantní studie u HER-2 pozitivního časného karcinomu prsu (studie ALTTO) představuje nyní největší ránu konceptu aplikování výsledků neoadjuvantních studií do adjuvantní indikace. Přidání nových kombinací (nebo nových látek) do neoadjuvantní léčby se projevilo navýšením četností pCR. V některých studiích byl prokázán prognostický efekt pCR na zlepšení dlouhodobé prognózy pacientek (DFS, EFS i OS). Ale schopnost použít pCR jako prediktor a náhradní cílový ukazatel účinnosti léčby i v adjuvantním podání se zatím nepodařilo potvrdit a je otázka, zda je tato hypotéza platná. Perspektivy týkající se neoadjuvantní terapie v současnosti zahrnují několik směrů:

a) Užití kombinované neoadjuvantní terapie má jistě místo tam, kde je snaha o umožnění či usnadnění operability.

b) Kde je cílem zvýšit lokoregionální kontrolu.

c) Aplikace agresivnějšího přístupu u populace pacientek se subtypy nádorů u nichž má dosažení pCR jednoznačně pozitivní vliv na dlouhodobou prognózu.

d) Využití pCR jako faktoru ovlivňujícího rozsah následné terapie, t.j. např. při dosažení pCR redukce následné adjuvantní terapie se snížením toxicity a zachováním klinického benefitu vs. při nedosažení pCR změna léčby po operaci (např. u pacientek, které při neoadjuvantním podání trastuzumabu nedosáhnou pCR v adjuvantní terapii dokončení 1 roku léčby trastuzumab-emtansinem – t.č. probíhající studie KATHERINE).

e) Očekávání výsledků studií zkoumajících účinnost duální blokády HER receptorů v adjuvantním režimu (trastuzumab + pertuzumab – APHINITY, trastuzumab-emtansin + pertuzumab – KAITLIN), při předpokladu, že duální blokáda extracelulární části receptorů HER rodiny může mít jiné klinické konsekvence než blokáda kombinací protilátka + nízkomolekulární tyrosin-kinázový inhibitor (lapatinib).

f) Selektce skupiny pacientek, které mohou mít prospěch z vynechání neoadjuvantní chemoterapie a aplikace pouze kombinované biologické léčby (omezení léčebné toxicity u pacientek s kontraindikací chemoterapie).

g) „Neoadjuvantní hypotéza“ je založena na předpokladu rychlejšího a cílenějšího vývoje nových terapeutik v léčbě karcinomu prsu. Tento přístup závisí na validním náhradním ukazateli účinnosti léčby (pCR) a na sestavení dobře designovaných studií s dostatečnou silou prokázat vztah mezi pCR a přežitím.

Literatura

1. Caudle AS, Gonzales-Angulo AM, Hunt KK, et al. Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 11: 1821–1828.
2. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postme-

nopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 15271–532.

3. Semiglazov V, Kletsel A, Semiglazov V. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0). *J Clin Oncol* 2005; 23: 16S (Abstract 530).

4. Ellis ME, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2342–2349.

5. N.M.Tun GM, Villani and K.Ong. Risk of having BRCA mutations in women with triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2011 Breast Cancer Symposium. Vol 29, No 27_suppl (September 20 Supplement), 2011: 160.

6. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 18 (2): CD005002.

7. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012; 30(15): 1796–1804. Epub 2012 Apr 16.

8. O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA, et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2011; 29: (suppl; abstr 1007).

9. Rugo HS, Olopade O, DeMichele A, et al. Veliparib/carboplatin plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer: First efficacy results from the I-SPY 2 TRIAL. Presented at: the 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium held December 10–14, 2013, San Antonio, TX. Abstract S5–02.

10. Krieger M, Jager A, Hoening MJ, et al. The efficacy of taxane chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer*. 2012; 118: 899–907.

11. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1145–1153. 20.

12. Ryan PD, Tung NM, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant cisplatin and bevacizumab in triple negative breast cancer (TNBC): Safety and efficacy. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 15s (suppl; abstr 551).

13. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Salat C, et al. A randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). *J Clin Oncol*. 2013; 31:15. (suppl; abstr 1004).

14. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, et al. Impact of the addition of carboplatin (Cb) and/or bevacizumab (B) to neoadjuvant weekly paclitaxel (P) followed by dose-dense AC on pathologic complete response (pCR) rates in triple-negative breast cancer (TNBC): CALGB40603 (Alliance). Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium San Antonio, TX; 2013; abstract S5–01.

15. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandini S et al. Follow-up results of NOAH, a randomized phase III trial evaluating neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab (CT+H) followed by adjuvant H versus CT alone, in patients with HER2 positive locally advanced breast cancer. Presented at: 2013 ASCO Annual Meeting. Oral abstract session. Abstract number: 503. *J Clin Oncol* 2013. (suppl; abstr.503).

16. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study *J Clin Oncol* 2010; 28(12): 2024–2031.

17. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25–32.

18. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*, 2013; 24(9): 2278–84.

19. Buzdar A, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. ACOSOG Z1041 (Alliance): Definitive analysis of randomized neoadjuvant trial comparing FEC followed by paclitaxel plus trastuzumab (FEC → P+T) with paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC plus trastuzumab (P+T → FEC+T) in HER2+ operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 2013 (suppl; abstr 502).

20. De Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, Holme E, Di Vosino S, Swaby RF, et al. Lapatinib With Trastuzumab for HER2-Positive Early Breast Cancer (NeoALTTO): Survival Outcomes of a Randomised, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial and Their Association With Pathological Complete Response. *Lancet Oncol*, 2014;15:1137–1146.

21. Piccart-Gebhart M, Holme AP, Baselga J, De Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2–06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T → L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol*, 2014; 32:5s (suppl; abstr LBA4).

Článek přijat redakcí: 17. 9. 2014

Článek přijat k publikaci: 29. 9. 2014

MUDr. Adam Paulík

Klinika onkologie a radioterapie FN, Hradec Králové
Sokolská 581, 500 09 Hradec Králové
a.paulik@seznam.cz