

Antracykliny v léčbě karcinomu prsu: pro a proti

Tomáš Svoboda

KOC FN Plzeň

Antracykliny patřily dlouhou dobu mezi základní léky v adjuvantní, neoadjuvantní i paliativní terapii karcinomu prsu. Jejich indikace byla založena na vysoké účinnosti. V posledních letech se však objevuje řada skutečností, které zcela mění pohled na postavení antracyklinů. Především jsou to obavy z významné kardiotoxicity, incidence sekundárních malignit – leukemií a neúčinnost u pacientek s HER2 a TOPO2 negativními tumory. Pro a proti užití antracyklinů u karcinomu prsu jsou shrnuty v následujícím článku.

Klíčová slova: antracyklin, paclitaxel, docetaxel, receptor HER2, topoisomerasa-2alfa.

Anthracyclins in breast cancer therapy: pros and cons

Anthracyclins ranked among the basic drugs used in the adjuvant, neoadjuvant as far as in paliative treatment of breast cancer for a long time. Their indication was based on a high efficacy. However, lot of circumstances appeared within the last years which totally change our view on the anthracyclins position. First of all there is a fear of significant cardiotoxicity, the incidence of secondary malignancies – leucemias and ineffectivnes in patients with HER2 and TOPO2 negative tumors. Pros and cons of the anthracycline use in breast cancer are summarised in the following article.

Key words: anthracyclin, paclitaxel, docetaxel, HER2 receptor, topoisomerase-2alpha.

Onkologie 2010; 4(2): 110–114

Úvod

Karcinom prsu je nejčastějším nádorem u žen a celosvětově druhým nejčastějším vůbec, představuje tedy velký problém. Incidence činí ve světě 1,15 milionu nových případů ročně, z nichž je ve vyspělých zemích téměř 80% diagnostikováno v časném stadiu. Jedná se tedy o značnou ekonomickou zátěž, a proto je této problematice věnována extrémní pozornost. I přesto si je nutno přiznat, že se nám stále velkého množství informací nedostává a neznáme řadu věcí včetně těch, které jsme již považovali za jednoznačné nebo vyřešené.

Jedním z nejkontroverznějších témat diskutovaných na většině nejvýznamnějších konferencí je otázka využití antracyklinů v terapii karcinomu prsu. Dosavadní praxe totiž jejich zařazení do léčebných režimů preferovala, poslední výsledky však hovoří spíše v jejich neprospěch, kdy se u většiny (pravděpodobně všech HER2 negativních a 2/3 zbylých s negativitou TOPO2 alfa) nemocných bez nich lze přinejmenším obejít či je jejich vynechání dokonce vhodné. V této práci bych se rád věnoval shrnutí alespoň základních informací, které svědčí ve prospěch antracyklinů, nebo naopak proti nim. Při souhrnném pohledu lze zjistit, že právě ve druhé uvedené skupině je jasná tendence neustále se zvyšujícího počtu důkazů, které by nás postupem času měly přesvědčit, abychom podání léků této skupiny u pacientek s karcinomem prsu přinejmenším velmi zvažovali, nebo jejich indikaci alespoň velmi omezili. Tím lze doložit jednoznačný

vývoj, kterým terapie karcinomu prsu prochází a který bude nejspíše třeba zohlednit také v doporučeních ČOS.

Kardiotoxicita antracyklinů

Srdeční sval představuje pro řadu léčebných postupů, chemoterapii nevyjímaje, závažný problém. Jedná se totiž o komplexní orgán (myokard, perikard, cévy, chlopně, převodní systém), který je v době dovršení dospělosti tvořen $8,2 \times 10^9$ myocyty, z nichž je ročně ztraceno 52×10^6 (tj. 0,6%) vlivem apoptózy. Mitóza probíhající v těchto buňkách je přitom velmi pomalá, 0,45–1 % ročně.

Antracykliny jsou v léčbě karcinomu prsu používány v monoterapii i režimech kombinovaných již více než tři desetiletí. Jejich nejvýznamnějším nežádoucím účinkem je kardiotoxicita, kterou lze nalézt u přibližně 3% pacientek u kumulativních dávek do 400 mg/m^2 , 7% u dávek kolem 500 mg/m^2 a již téměř 20% při překročení hranice 700 mg/m^2 doxorubicinu. Epirubicin je poněkud méně kardiotoxický, což sice umožňuje podat vyšší kumulativní dávky léku než u doxorubicinu (kolem 900 mg/m^2), nejistý je ale vztah jeho účinnosti proti klasickému doxorubicinu, proto je doporučováno podávat dávky navýšené o přibližně 25–50% k zajištění podobného efektu. Navíc i zde existuje interindividuálně odlišná senzitivita k antracyklinům způsobená zřejmě změnami strukturálních proteinů jako např. dystropinu, kdy některé pacientky (zatím není známo, jak je dopředu odlišit) tolerují dávky vyšší, u jiných je však rizikové podání i dávek výrazně nižších.

Velkým problémem je především kardiotoxicita pozdní v podobě chronického městnání srdečního vzniku kardiomyopatií (s typickou vakuolizací, výpadky a nekrozou myocytů), arytmií nebo poruch převodního systému. Objevuje se i u dětí nejčastěji řadu let po léčbě. Jak bylo doloženo, středně těžké a těžké změny se začínají projevovat po 7–10 letech po léčbě (4), kdy se jejich incidence může blížit až ke 40% pacientek přežívajících po předchozí terapii s antracykliny. Často však jsou skryté, subklinické a dysfunkce se projeví až v odstupu vlivem dalšího srdce poškozujícího podnětu, zátěže nebo jiného stresu. Jejich příčinou je tvorba volných radikálů a reaktivních forem kyslíku (RON) po ztrátě elektronu z chemické struktury antracyklinů, které vedou k oxidativnímu stresu a energetickým ztrátám v myocytech. V případě ztráty dvou elektronů se pak antracykliny transformují v sekundární metabolity alkoholů působící těžkou dysregulací kalcia a železa v buňkách a které se pak v myocytech dlouhodobě akumulují a působí prakticky celoživotně toxicky (1).

Ostatní léčiva mohou toto působení antracyklinů potencionovat – např. v případě paclitaxelu, jenž působí bradykardií, změny krevního tlaku a potencuje plazmatickou hladinu antracyklinů, nebo cyklofosfamidu s kardiotoxickým potenciálem velmi podobným doxorubicinu. Riziko je spojeno také s léčbou zářením, a to jak současného karcinomu prsu (především levostranného), tak i aplikované v minulosti, nejběžněji v rámci terapie Hodgkinova lymfomu.

Přestože i jiné léky, např. 5-fluorouracil, ale i užívané v indikacích neonkologických mohou vést ke vzniku poškození srdce, právě s antracykliny je spojena kardiotoxicita I. typu. Pro ni je typická závislost na aplikované kumulativní dávce, změny jsou většinou ireverzibilní (vlivem buněčné smrti) jsou prokazatelné v biopsii.

Poněkud odlišné je působení trastuzumabu, jehož vnitřní kardiotoxicita je minimální a bývá označována jako II. typu. Ta na kumulativní dávce nezávisí a bývá reverzibilní, neboť namísto buněčné smrti (neničí myocyty) je přítomna pouze jejich dysfunkce, kterou nelze verifikovat bioticky. To však znamená, že po normalizaci vzniklých změn je možno zvažovat reexpozici léku, tedy znovu podat trastuzumab. Jiná specifická terapie není známa. U trastuzumabu, monoklonální protilátky proti receptoru HER2, který může tvořit heterodimery s receptorem HER4, dochází tímto směrem k nitrobuňkové signalizaci cestou neuroregulinu 1, jenž hraje kritickou úlohu v udržení kardiální integrity. Event. kardiotoxicita trastuzumabu je tedy spojena přímo s inhibicí HER2. Po předchozím podání antracyklinů indukujících poškození myokardu však dochází k přechodné upregulaci receptorů HER2 v jeho buňkách jako kompenzačního mechanismu, který představuje intracelulární dráha aktivovaná HER2 receptory umožňujícími modulovat odpověď na oxidativní stres. Antracykliny tedy zcitlivují kardiomyocyty vůči podání trastuzumabu a ten naopak inhibuje normální fyziologické procesy reparace kardiálního poškození, pokud je ještě možné. Současné podávání těchto léčiv tak není doporučováno, nebo lze podat trastuzumab společně s epirubicinem, pokud jeho dávka nepřesahuje 75 (podle některých prací max. 90) mg/m² či při kratší době podávání trastuzumabu (24 týdnů).

Mezi rizikové faktory vzniku kardiotoxicity patří věk (děti, mladé pacientky i osoby starší), ozáření hrudní stěny nebo prsu vlevo, ženské pohlaví, současné podávání jiných stejně toxických léčiv a pozitivní kardiální anamnéza. Terapie zjištěného kardiálního poškození je nasnadě – kromě dietních opatření a změny životního stylu je zapotřebí okamžitě ukončit podávání antracyklinů a v případě potřeby převést nemocné na alternativní režim. U chronických změn se však již často jedná o ireverzibilní, neléčitelný stav, kdy lze pouze medikamentózně podáváním beta-blokátorů či ACE inhibitorů ovlivňovat symptomy, jakými jsou snížená EF nebo zvýšení hladiny troponinu. I když by byla možná transplantace srdce, jen málokterá z ne-

mocných má šanci se jí dočkat, proti tomu ale nelze téměř nikdy vynechat radioterapii, pokud je indikována.

Důkazy ve prospěch antracyklinů a důvody pro jejich zařazení

Oxfordská metaanalýza shrnující závěry provedených studií se soubory čítajícími desetitisíce pacientek s karcinomem prsu opakovaně potvrdila, že benefit adjuvantní chemoterapie staršími režimy typu CMF představuje v 10 letech asi 4,5 % pokles mortality a ten je dále zlepšen o dalších 4,5 % právě zařazením antracyklinů. Z toho byla odvozena jejich superiorita a antracykliny byly rázem považovány za standardní součást většiny léčebných kombinací. Většina pacientek tak byla léčena režimy typu AC, AC-T, FAC, FEC, ECF, TAC apod. Stejná metaanalýza však prokázala, že zařazení taxanů je spojeno s dalším asi 5 % snížením mortality ve srovnání s antracyklinovými režimy (pokles mortality v 10 letech z hodnoty 36,4 % ve skupině kontrolní na 32,2 % u nemocných léčených chemoterapií CMF, při srovnání režimu CMF s kombinacemi na bázi antracyklinů pokles z 31,3 % na 27,0 % a při porovnání režimů s anthracyklinem proti taxanovým 31,0 % vs. 25,9 %, všechny rozdíly statisticky velmi významné. Jelikož některé jejich kombinace navíc anthracyklin neobsahovaly, stala se výhoda podání doxorubicinu a jemu podobných látek velmi spornou, pokud vůbec nějaká je. Dalším důkazem tohoto faktu může být sledování věkově specifické mortality na karcinomu prsu od počátku 70. let, která stoupala trvale i přes zařazení antracyklinů do léčby a k poklesu začalo docházet až počátkem let 90. vlivem léčby obsahující taxany a později pak přidáním trastuzumabu.

Bohužel je nutno konstatovat, že kromě poměrně vysoké (ale podle uvedeného zároveň spíše sporné) účinnosti, o kterou se dlouhou dobu opíraly, nemají antracykliny v léčbě karcinomu prsu jiný dostatečně podložitelný přínos. Naopak se začínají objevovat stále více podložené důkazy, svědčící naopak proti tomu, aby léky této skupiny byly v dnešní době považovány za standard.

Důkazy v neprospěch antracyklinů a možnosti jejich vynechání

Jak bylo uvedeno, je především v adjuvanci **benefit spojený s taxany** (především docetaxelem) výrazně vyšší, než je tomu u antracyklinů, a to i v takových kombinacích, které anthracyklin vynechávají. Navíc v naprosté většině studií (např. NSABP B11 a B15, GUN, Milan, NCIC MA5

apod.) byl efekt antracyklinů svázán s HER2 pozitivitou a u žen s tumory HER2 negativními jejich podání přínosné nebylo. Zdá se tedy, že účinnost těchto léčiv není taková, za jakou byla dosud považována.

Další nevýhodou antracyklinů je jejich poměrně vysoká **GIT toxicita**. Ta se projevuje častou nauzeou a zvracením, které mohou mít i odložený nebo protrahovaný charakter. Je tedy vhodnější volit antiemetické zajištění setrony, zatímco některé z jiných režimů jejich podání do takové míry nevyžadují.

Bezpochyby nejzávažnějším nežádoucím projevem antracyklinů je jejich **kardiotoxicita**. Tato problematika je podrobněji rozebrána výše, na tomto místě lze tedy pouze připomenout, že změny mohou být ireverzibilní a znamenat významnou zátěž nebo zhoršení kvality života nemocných. Jak v mladém, tak ve starším věku je nutno indikaci antracyklinů velmi zvažovat a přinejmenším minimalizovat riziko překročení nejnížší kumulativní dávky, po níž již kardiotoxicita narůstá exponenciálně.

Velmi nepříjemným zjištěním je riziko **indukce sekundárních malignit**. To se objevuje sice nepříliš často, je však prokazatelné. Nejčastěji popisovány bývají leukemie (incidence 0,5–1,2 %), MDS nebo myelofibrózy. V klinické praxi lze vy-
pozorovat, že i u jiných diagnóz, než je karcinom prsu, je vznik sekundárních malignit nejčastěji spojen právě s aplikací antracyklinů.

Nelze ani opomenout krásné sdělení prof. Bartka (Kodaň, Dánsko) jako vyzvaného řečníka na loňských Brněnských onkologických dnech, který se mimo jiné v jedné z nejlépe vybavených a výzkumně orientovaných předních světových laboratoří zabýval mechanismy účinku cytostatik na růst nádorových buněk. V případě antracyklinů pak zjistil, že u většiny nemocných vedou ke **snížení apoptozy a naopak zvýšení proliferace buněk nádoru**, tedy efekt léčby ve skutečnosti může být spíše opačný, než jaký bychom od protinádorového cytostatika očekávali.

Proti jednomu ne zcela jednoznačnému pozitivnímu významu tedy stojí v případě antracyklinů alespoň 5 poměrně jednoznačných důvodů antracykliny nepodávat. Namísto je tedy snaha nalézt režim, který by měl vysokou účinnost (tzn. založený nejlépe na taxanu) a nebyl spojen s těmito nežádoucími účinky, tedy kombinací neanthracyklinovou.

První významnou studií byla USON 9735 porovnávající 4 cykly AC a TC (2). Kombinace docetaxelu a cyklofosfamidu byla spojena se statisticky významným zlepšením přežití

v 7 letech [DFS 81 % vs. 75 % (HR = 0.74, $p = 0.033$) a OS 87 % vs. 82 % (HR = 0.69, $p = 0.032$)], a to jak u pacientek mladších, tak v populaci nad 65 let věku a bez ohledu na postižení uzlin nebo stav HER2. Ve skupině léčené TC nebyla zjištěna žádná závažnější kardiotoxicita. Námitkou samozřejmě může být, do jaké míry splňují 4 série TC představy o optimální adjuvantní chemoterapii. Proto právě nyní probíhá další studie USON 06090, jejímž cílem je porovnat efektivitu 6 cyklů kombinace TC se zřejmě nejúčinnějším současným adjuvantním režimem $6 \times \text{TAC}$ u skupiny žen s HER2 negativními nádory. Zařazena je již více než třetina z plánovaných 2 000 pacientek a sledována bude celá řada dalších biologických parametrů.

V poslední době je maximální pozornost věnována vztahu účinnosti antracyklinů a stavu HER2 a TOPO2 alfa jakožto prediktoru odpovědi na tato léčiva (5, 6). Již ve studii BCIRG 005 (3) bylo zjištěno, že se amplifikace TOPO2 alfa prakticky nikdy neobjevuje bez současné koamplifikace HER2. To potvrdila i studie BCIRG 006 (3), která stratifikovala nemocné do ramene s anthracyklinem (AC-T), s přidáním trastuzumabu u HER2 pozitivních tumorů (AC-TH) a ramene neanthracyklinového TCH. V případě koamplifikace je účinnost všech režimů srovnatelná, ale při její absenci je režim s anthracyklinem efektivní proti zbývajícím kombinacím zcela nedostatečně (DFS ve 4 letech od randomizace 83 % u AC-TH a 81 % u TCH, ale pouze 71 % u AC-T, $p < 0,001$), což jednak svědčí pro jednoznačnou indikaci trastuzumabu a jednak pro skutečnost, že antracykliny zřejmě kromě skupiny HER2+ a současně TOPO2alfa+ účinné nejsou. V této poslední studii byla potvrzena většina nežádoucích účinků antracyklinů: zatímco ve skupině bez anthracyklinu nebyla zjištěna žádná sekundární malignita, v rameni AC-T se objevily 3 případy leukemií a v rameni AC-TH další jeden, po dalších 2 letech sledování v nich 1 nemocná ve svých 63 letech zemřela na MDS a další trpí těžkou myelofibrózou. Přestože se jedná o malé a statisticky obtížně hodnotitelné počty, jejich vypovídací hodnota může být značná. Stejně tak byla potvrzena i kardiotoxicita. Předchozí analýza sice kardiální úmrť nepotvrdila, ale v poslední již bylo po anthracyklinu zjištěno úmrť 45leté pacientky na chronické selhání srdce vlivem těžké kardiomyopatie. Většina kardiálních změn (chronické městnání G3 a 4, pokles EF o 10 % a více) postihovala nemocné v ramenu s anthracyklinem, zejména při současném podání trastuzumabu (AC-TH), kde navíc dochází postupem času k nárůstu jejich incidence – např.

u kardiálního selhávání G3,4 ze 7 na 20 pacientek v další analýze studie. Skutečnost, že nejlépe tolerován v tomto směru je režim TCH (i proti AC-T) napovídá, že lze zcela bezpečně podat trastuzumab, který je u této populace zřejmě mnohem důležitější, než anthracyklin. Uvedené rozdíly mezi rameny léčenými trastuzumabem s nebo bez antracyklinů jsou totiž vysoce statisticky významné – v případě chronického městnání G3,4 činí $p = 0,0015$ a pro jakékoliv městnání klinicky významné či pokles EF o $> 10\%$ dosahuje $p = 0,0001$.

Ve studii FinHer byl trastuzumab podáván před zahájením anthracyklinu a jeho aplikace byla zcela bezpečná. Výsledky hodnocení rizika vzniku srdečního poškození byly dokonce lepší, než v rameni bez trastuzumabu, což svědčí o tom, že tato cílená biologická terapie není spojena s vlastní významnou kardiální toxicitou. Ve studii FinHer byl pokles EF o 10 % a více zjištěn pouze u 3 % pacientek a chronické selhávání G3–4 se neobjevilo vůbec, zatímco v pilotní studii u metastatického karcinomu prsu s trastuzumabem podávaným konkomitantně s chemoterapií bylo zhoršení srdeční funkce potvrzeno v 28 %, se selháním srdce v 16 % případů. Ve studiích NSABP B31 a BCIRG 006 byl trastuzumab zahájen průměrně 21 dnů po chemoterapii a incidence poklesu EF byla 14 %, resp. 18 % a závažného srdečního selhání 4 %, resp. 2 %. Ve druhé velké studii adjuvantní léčby HERA byl trastuzumab zahájen průměrně 89 dnů po chemoterapii a přesto došlo ke zhoršení EF u 7 % žen. Je tedy jasné, že značnou roli hraje i načasování léčby, přičemž ale novější závěry dokládají, že nejvyšší účinnost má trastuzumab podávaný současně s cytostatickou terapií. Současná klinická praxe ve Finsku, částečně odrážející sekvenci použitou ve studii FinHer s příznivým profilem kardiotoxicity přes zařazení anthracyklinu (a trastuzumabu u nádorů HER2+), vedla u nemocných rizikových N- a všech N+ k modifikaci léčebného režimu, kdy jsou podávány 3 cykly docetaxelu (u HER2+ v kombinaci s trastuzumabem), po kterých následují 3 série režimem FEC.

Přeneseno do skutečné situace v našich podmínkách, kdy je HER+ prokázána asi u 18 % tumorů a u koamplifikace TOPO2 je opakovaně potvrzen výskyt ve 35 % z těchto případů tedy plyne, že anthracyklin by měl být do kombinace cytostatik zařazen v pouhých asi 6–8 % žen ze souboru všech pacientek s karcinomem prsu. Pokud se tyto závěry potvrdí i v dalších pracích, přestanou být považovány za standard a proti dnešní praxi, kdy je jejich využití všeobecně

velmi časté, bude naopak třeba definovat onu malou skupinu pacientek, jež mají z antracyklinů skutečný profit.

Diskuze

Uvedená problematika nás nejvíce trápí v oblasti léčby adjuvantní chemoterapií. I zde po mnoha letech zůstává celá řada neznámých – neoptimálnější režim není znám (ve studii HERA je povoleno podávat prakticky jakoukoliv kombinaci), jasno není v délce podávání léčby (od 4 cyklů, ale běžně je podáváno cyklů 6 nebo 8 a v nových studiích se objevuje cyklů 9 nebo 12, čímž se vracíme zpět do doby před 20 lety). Těžko si tedy lze představit, že budeme mít v současnosti dostatek informací o tom, jaký je význam jednotlivých cytostatik v těchto režimech.

Zjednodušeně lze konstatovat, že existují dvě základní možnosti, jak nepříznivé působení antracyklinů minimalizovat. Nejjednodušší by bylo samozřejmě tyto léky zcela vynechat, pokud k tomuto kroku však chybí odvaha, pak je třeba alespoň omezit jejich toxicitu. V tomto případě lze použít několik variant postupů, z nichž některé jsou však rovněž velice sporné. Patří sem především potřeba limitovat kumulativní dávku antracyklinů (obecně jsou dávky $< 300 \text{ mg/m}^2$ považovány stran kardi- a jiné toxicity za bezpečné a nespojené s větší mírou rizika. Jinou možností je použití speciálních forem antracyklinů – lipozomálních systémů. I když pegylovaná forma – Caelyx nachází největší využití především v terapii relabujících ovariálních karcinomů, pro karcinom prsu máme k dispozici nepegylovaný lipozomální doxorubicin – Myocet. Při splnění indikačních kritérií obsažených v SPC lze získat jejich zvýšenou úhradu a tak by ani vyšší cena těchto preparátů neměla být překážkou pro jejich podání. Díky enkapsulaci doxorubicinu do lipozomálního obalu v nepegylované formě (Myocet) dochází v prostředí okolních membrán složených z přirozených lipidů ke změně distribuce v těle a tím k výraznému a signifikantnímu snížení především kardiotoxicity (11). Výrazně zlepšený bezpečnostní profil se blíží epirubicinu, což při nižší toxicitě vede k navýšení terapeutického indexu. Obě lipozomální formy mají proti doxorubicinu prakticky shodnou dobu do progresu, do selhání léčby i přežití, kardiotoxicita se však začíná objevovat až po překročení kumulativních dávek $2\,200 \text{ mg/m}^2$. To umožní především jejich zařazení u metastatických nádorů po předchozím podání antracyklinů, je ovšem předpoklad, že by mohly alespoň u rizikových nemocných antracykliny nahradit již v kurativním nebo adjuvantním zařazení.

Problematické je snížení kardiotoxicity pomocí EDTA derivátu Dexrazoxanu, které bylo v klinické praxi ještě v nedávné době poměrně časté. Jeho působení nejspíše sice vede ke snížení hladiny oxidovaného Fe v myocytech, ale při podávání tohoto léku lze pozorovat prohloubení trombo- a granulocytopenie a podle řady prací může dokonce dojít ke snížení protinádorového efektu cytostatik (7). Možným snížením léčebného efektu bychom tedy nepřímo mohli dosáhnout zhoršení výsledků, navíc je vliv Dexrazoxanu na přežití dosti nejasný, spíše o něm lze tedy uvažovat u metastatického onemocnění, zatímco v adjuvantní léčbě je zatím doporučeno jej spíše nepodávat, i když poslední výsledky 5 studií vyzněly příznivě, což by možná výhledově mohlo po verifikaci dalšími studiemi znovu umožnit podání léku v profylaxi kardiálního poškození. V neposlední řadě existuje také možnost modifikace režimu podání antracyklinů: např. při weekly režimu lze poměrně bezpečně navýšit kumulativní dávku o zhruba 200 mg/m² proti podání standardnímu (toxická závisí na vyšší vrcholové koncentraci v plazmě), event. lze použít kontinuální infuze namísto rychlého bolusu. To však představuje časovou zátěž pro běžné a vytížené ambulantní provozy onkologických center.

Při osobních jednáních s čelními představiteli evropských onkologů, kteří se podílejí na přípravě národních guidelines pro terapii karcinomu prsu lze vypočítat, že se uvedená tendence do jejich tvorby již nyní promítají. Jak prof. M. Andersson (Dánsko), tak prof. J. Gligorov (Francie) jakožto autoři národních doporučení pro léčbu do algoritmů terapie karcinomu prsu ve stále větší míře zařazují neanthracyklinové kombinace a dokumentují tak značný odklon od antracyklinů.

Závěr

Přestože zatím zřejmě nelze učinit jednoznačné závěry ve smyslu, že antracykliny by měly být podávány pouze velmi úzké skupině pacientek a definitivní posouzení jejich významu v léčbě karcinomu prsu bude třeba učinit až s ohledem na další upřesňující výsledky studií, je již dnes možno bezpochyby potvrdit, že jejich vynechání rozhodně prognózu onemocnění nezhorší. Spíše lze tímto způsobem dosáhnout

zmírnění toxicity, která může být velmi závažná, zejména v případě dosažení dlouhodobějšího přežívání. Na základě zde uvedených skutečností lze tedy doporučit významné omezení indikace léků této skupiny cytostatik, k čemuž ve vyspělých zemích v posledních měsících dochází, zejména s přihlédnutím ke skutečnosti, že neanthracyklinové kombinace přinášejí dokonce lepší efekt, než jaký je spojen s problematickými antracykliny. Benefit taxanů, především docetaxelu je totiž o dalších 5% vyšší i bez antracyklinů, přestože ty zlepšily výsledky proti starším kombinacím o 4,5%.

Za současného stavu znalostí v této problematice by bylo vhodné antracykliny podávat jen asi 6–8% pacientek (zatím definovaných jako HER2+ a TOPO2alfa +), naopak je raději vynechat u žen mladších 35 let, starších než 65 let (riziko chronického selhávání srdce v 10 letech se při antracyklinech blíží ke 40%, zatímco při chemoterapii bez nich se přibližuje k úrovni u žen bez léčby – 32,5% vs. 29%) (8), ale nejspíše již starších než 50 let (9) a s dalšími přidruženými chorobami (hypertenze, diabetem, poruchami kardiiovaskulárního aparátu, event. také u pacientek s HER2 pozitivními tumory s plánovaným podáváním trastuzumabu (zde se nabízí režim TCH)). Vůbec by je neměly dostávat nemocné v minulosti ozařené – např. pro Hodgkinův lymfom – a s kardiální anamnézou (je možno upřednostnit režim TC). V úvahu by rovněž přicházela náhrada klasických antracyklinů za jejich liposomální formy již v adjuvantním podání s cílem minimalizace dominující kardiotoxicity, stejně jako se nové a šetrnější formy taxanů (Abraxane) snaží postupně nahradit své předchůdce.

Naopak taxany zůstávají základní součástí režimů u pacientek se středním a vysokým rizikem relapsu i přesto, že zatím neznáme žádné prediktivní faktory pro jejich užití a k jejich podání indikujeme pacientky pouze na základě všeobecných informací o negativitě hormonálních receptorů, pozitivitě HER2 nebo poškození uzlin. Platí přitom, že lepší data ve smyslu prodloužení bezpříznakového i celkového přežití v adjuvanci má v porovnání s paclitaxelem docetaxel (2 trialys pozitivní ve smyslu prodloužení DFS i OS s nejvyšší úrovní významnosti – level of evidence I, zatímco u paclitaxelu byl na základě studie ECOG 1199 jako vhodnější vyhodnocen přechod na tý-

denní aplikaci, protože účinnost 3týdenního podávání je nedostatečná, ovšem při vědomí vyšší aplikované dávky taxanu, tím vyšším finančním nákladům i toxicitě) Rovněž nepřímé srovnání obou taxanů samostatně a v jejich kombinaci s trastuzumabem ve studiích III. fáze vyznívá pro docetaxel jak pro vyšší léčebnou odpověď, tak lepší TTP a OS (12). Z ostatních léků lze očekávat renesanci zařazení platinového derivátu do léčby karcinomu prsu, jako je tomu v účinné a dobře tolerované kombinaci TCH a o čemž svědčí řada publikovaných prací i u triple negativních nádorů a obrovským příslibem do budoucna se zdají nové látky ze skupiny PARP inhibitorů: BSI 201 (studie USO II. fáze, J. O'Shaughnessy, ASCO 2009) nebo Olaparib, rovněž poprvé prezentovaný na ASCO 2009 (10). Brzy se však zřejmě nevyhneme širšímu využití možností molekulární biologie stanovováním genetických profilů před definitivním rozhodnutím o volbě optimálního léčebného postupu.

Literatura

1. Leonard RCF, Williams S, Tulpule A, et al. Improving the therapeutic index of anthracycline chemotherapy: Focus on liposomal doxorubicin (Myocet). The Breast 2009; 18: 218–224.
2. Jones, et al. Breast Cancer Res Treat. 2007; 106(S1): S5 [Abstract 12].
3. Slamon, et al. Breast Cancer Res Treat. 2007; 106(S1): S5 [Abstract 13].
4. Steinherz LJ, et al. JAMA. 1991; 266: 1672–1677.
5. Esteva FV, Hortobagyi GN. Topoisomerase II alpha Amplification and Anthracycline-Based Chemotherapy- The Jury is Still Out. JCO, 2009; 27(21): 20.
6. Pritchard KI. Are HER2 And TOP2A Usefull As Prognostic Or Predictive Biomarkers For Anthracycline-Based Adjuvant Chemotherapy For Breast Cancer? JCO 2009.
7. Von Hoff DD. Semin Oncol. 1998; 25: 31–36, Swain S, et al. J Clin Oncol. 1997; 15: 1333–1340, Hensley ML, et al. J Clin Oncol. 1999; 17: 3333–3355.
8. Pinder, et al. J Clin Oncol 2007; 25: 3308–3315.
9. Tan-Chiu E, et al. J Clin Oncol. 2005; 23: 7811–7819.
10. Tut, et al. Proc. ASCO 2009, Abstr. nr. CRA 501.
11. Valero V, et al. J Clin Oncol. 1999; 17: 1425–1434, Harris L, et al. Cancer. 2002; 94: 25–36, Batist G, et al. J Clin Oncol. 2001; 19: 1444–1454.
12. Slamon, et al. N Engl J Med 2001; 344: 783–792, Marty, et al. JCO 23: 19, July 1st 2005.

MUDr. Tomáš Svoboda

KOC FN Plzeň

Doudlevecká 69, 301 33 Plzeň

svobodat@fnplzen.cz

