Onkologie

2023

1

www.solen.cz | www.onkologiecs.cz | ISSN 1802-4475 | Ročník 17 | **2023**

HLAVNÍ TÉMA – NOVINKY V LÉČBĚ KARCINOMU PLIC

Aktuální role imunoterapie v léčbě karcinomu plic

Perspektivy v léčbě méně častých mutací u pacientů s nemalobuněčnými karcinomy plic

Nové diagnostické a léčebné postupy u maligního pleurálního výpotku

Zkušenosti s léčbou karcinomu plic z reálné klinické praxe – poznatky z registrů TULUNG a LUCAS

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Postavení imunoterapie v adjuvantní léčbě invazivního uroteliálního karcinomu

Využití PET/MR u karcinomu rekta

Jsme v éře totální neoadjuvantní terapie (TNT) u karcinomu rekta?

Problematika posuzování zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku a průkazu osoby zdravotně postižené s výhledem na zapojení praktických a odborných lékařů, včetně onkologů

Nevoidný melanóm ako diagnostický problém

Mechanismy rezistence na imunoterapii melanomu

Časopis je indexován v: Bibliographia Medica Čechoslovaca, EMBASE, Scopus

SOLEN
MEDICAL EDUCATION



Jedna tobolka
Dvojitý účinek
5 dní prevence[1–5]

Akynzeo®

300 mg/0,5 mg
netupitant/palonosetron

PREVENTION MADE SIMPLE

Zásah dvou CINV mechanizmů jedinou dávkou

CINV – chemoterapií
vyvolaná nauzea a zvracení

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

AKYNZEO: S: Netupitantum 300 mg a palonosetroni hydrochloridum ekvivalentní 0,5 mg palonosetronum v 1 tvrdé tobolce. **I:** Přípravek Akynzeo je indikován u dospělých k prevenci akutní a opožděné nauzey a zvracení spojenými s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na cisplatině a k prevenci akutní a opožděné nauzey a zvracení spojenými se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. **ZU:** Sledovat pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce, sledovat výskyt příznaků podobných serotoninovému syndromu. Je třeba dbát opatrnosti při souběžném používání léčivých přípravků prodlužujících QT interval nebo u pacientů, kteří mají prodloužený QT interval. Obsahuje sorbitol a sacharózu, může obsahovat stopy sójového lecitinu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba dbát opatrnosti. Akynzeo má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **NU:** Časté: bolest hlavy, zácpa, únava. **IT:** Souběžné užití přípravku a induktoru CYP3A4 může vést ke snížení účinnosti. Akynzeo může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, metabolizovaných CYP3A4. Při souběžném podávání je třeba snížit dávku dexamethasonu, expozice docetaxelu a etoposidu je zvýšena. Je třeba zohlednit potenciální účinky zvýšených plazmatických koncentrací léčiv metabolizovaných CYP3A4. Podání se silnými inhibitory CYP3A4 (ketokonazol) s opatrností, se silnými induktory CYP3A4 (rifampicin) je třeba se vyhnout. Po souběžném podání dalších serotonergních léčivých přípravků (např. SSRI, SNRI) byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Podání se substrátem UGT2B7 (zidovudin, kys. valproová, morfin) a substráty P-gp (dabigatran, kolchicin, digoxin) s opatrností. **TL:** Ženy nesmí být těhotné ani nesmí otěhotnět během léčby přípravkem. U všech žen před menopauzou je nutné před léčbou provést těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby a po dobu 1 měsíce po poslední dávce přerušeno. **D:** Jedna tobolka přibližně jednu hodinu před zahájením každého cyklu chemoterapie. Tobolku spolknout celou, s jídlem nebo bez jídla. Doporučenou p.o. dávku dexamethasonu při souběžném podávání je třeba snížit přibližně o 50 %. Podávání pacientům v konečném stadiu renálního onemocnění vyžadujícím hemodialýzu se nedoporučuje. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater a ledvin, stejně jako u starších pacientů, není nutná žádná úprava dávkování. **DRR:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Irsko. **Reg.č.:** EU/1/15/1001/001. **Uchovávání:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Datum poslední revize textu SPC:** 9. 11. 2022. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Angelini Pharma

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.
Palachovo náměstí 5, 625 00 Brno, www.angelinipharma.cz

Karcinom plic v roce 2023 – méně známé aspekty nemoci

Poslední dvě dekády přinesly explozivní rozvoj v oblasti základního i klinického výzkumu. Tento trend je velmi zřetelný i v oblasti onkologie, kde se diagnostika a léčba nádorových onemocnění posunula vpřed mílovými kroky. V roce 2007, kdy jsem jako čerstvý absolvent nastupoval na Kliniku nemocí plicních a tuberkulózy, byla cílená léčba karcinomu plic v plenkách. Následoval však prudký rozvoj směrem k precizní onkologii, který v dnešní době umožňuje cílenou léčbu karcinomu plic velkému procentu pacientů s (nejen) pokročilým stadiem nemoci. I přes neoddiskutovatelný pokrok však karcinom plic zůstává na čele mortalitního žebříčku na nádorové nemoci. Klíčem k lepším zítřkům není jen moderní protinádorová léčba, ale i pokrok v oblasti záchytu časných stadií nemoci, zlepšení managementu plicních i mimoplicních komorbidit a další rozvoj paliativní léčby. Nezapomínejme ani roli primární prevence, tedy boj proti tabakismu a snahu o zlepšení životních podmínek obyvatelstva (včetně zlepšené kvality ovzduší).

Nosným tématem tohoto čísla časopisu ***Onkologie*** *je právě karcinom plic. Je takřka dech beroucí sledovat nové vědecké poznatky, výsledky nově publikovaných klinických studií a reporty o dalších aspektech souvisejících s managementem karcinomu plic. Dva přehledové články tohoto čísla jsou proto věnovány souhrnu moderních poznatků, a to z oblasti imunoterapie karcinomu plic a z oblasti léčby nemalobuněčných karcinomů se vzácnějšími typy řídících mutací.*

Ve světle meteorického roje informací o nových léčebných možnostech zůstávají některá témata – snad i neprávem – stranou publikačního mainstreamu. Jedním z takových témat je například efektivita moderní protinádorové léčby v reálné klinické praxi. Je známo, že výběr pacienta pro klinickou studii je velice složitý a sítem zařazovacích a vylučovacích kritérií drtivá většina pacientů jednoduše neprojde. V reálné klinické praxi ale mají pacienti různé komorbidity, lékové interakce, individuální problémy či specifické vzorce chování. Výsledky léčby se tak mohou lišit od dat známých z klinických hodnocení. Nejlepším zdrojem dat z reálného života jsou pacientské registry různých nemocí. Česká republika je ve světě známá jako skutečná „registrová velmoc". Registry pacientů s karcinomem plic nejsou výjimkou. Po zániku registru TULUNG nyní existuje pouze registr LUCAS. Oba registry jsou zdrojem celé řady poznatků z reálné klinické praxe; souhrn těchto poznatků je prezentován v jednom z článků tohoto čísla časopisu ***Onkologie***.

Tématem posledního přehledového článku je léčba maligních pleurálních výpotků (nejen u karcinomu plic). Na tomto poli věda a výzkum rovněž nezahálely a v poslední dekádě bylo učiněno podstatného pokroku v managementu těchto stavů. Největším přínosem bylo uvedení tunelizovaných hrudních drénů na trh; indikace a význam tunelizovaných hrudních drénů se postupem času stále víc rozšiřují.

Pevně věřím, že čtenáři časopisu ***Onkologie*** *ocení volbu témat i kvalitu jejich zpracování. Zároveň věřím, že informace prezentované ve všech sděleních čtenářům poslouží ke zlepšení postupů ve vlastní praxi nebo alespoň k zamyšlení nad problémy mimo běžný klinický rámec. Není to OS a PFS, ale naopak kvalita života a pacientova úleva od symptomů, které definují úspěch našich léčebných snah. Bránou k nim je správný management nejen nádorového onemocnění, ale i komorbidit a komplikujících stavů, a komplexní přístup k pacientovi, jeho individuálním symptomům, potřebám a preferencím.*

Přeji všem čtenářům úspěšný rok 2023 a spousty spokojených a vyléčených pacientů!

doc. MUDr. Kristián Brat, Ph.D.
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy
Fakultní nemocnice Brno
a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

Obsah

SLOVO ÚVODEM

3 Kristián Brat
Karcinom plic v roce 2023 – méně známé aspekty nemoci

HLAVNÍ TÉMA – NOVINKY V LÉČBĚ KARCINOMU PLIC

8 Monika Bratová
Aktuální role imunoterapie v léčbě karcinomu plic

12 Miloš Pešek
Perspektivy v léčbě méně častých mutací u pacientů s nemalobuněčnými karcinomy plic

16 Kristián Brat
Nové diagnostické a léčebné postupy u maligního pleurálního výpotku

22 Ondřej Venclíček
Zkušenosti s léčbou karcinomu plic z reálné klinické praxe – poznatky z registrů TULUNG a LUCAS

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

26 Vladimír Šámal, Igor Richter, Vít Paldus
Postavení imunoterapie v adjuvantní léčbě invazivního uroteliálního karcinomu

31 Andrea Šprláková-Puková, Hana Petrášová, Alexandra Litavcová, Zdeněk Kala, Lenka Ostřížková, Marek Dostál
Využití PET/MR u karcinomu rekta

35 Marián Liberko, Renata Soumarová
Jsme v éře totální neoadjuvantní terapie (TNT) u karcinomu rekta?

40 Libuše Čeledová, Rostislav Čevela
Problematika posuzování zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku a průkazu osoby zdravotně postižené s výhledem na zapojení praktických a odborných lékařů, včetně onkologů

47 Paula Ďuríková
Nevoidný melanóm ako diagnostický problém

51 Linda Řandová, Ondřej Kodet
Mechanismy rezistence na imunoterapii melanomu

Léčba předléčených pacientů s mCRC

Více času na zážitky

Lonsurf®

trifluridin/tipiracil



Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

LONSURF® (trifluridin/tipiracil) je indikován pro léčbu dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC), kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek.

LONSURF® je vyvíjen společnostmi Servier a Taiho, a na základě licence obchodován v příslušných teritoriích.

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

SERVIER moved by you

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf® – SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE*:** V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluorpyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální junkce, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění.** **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m^2/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m^2 dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m^2 dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m^2 dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena.** V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušení dávkování, opětovné zahájení léčby a snížení dávky viz Souhrn údajů o přípravku.** **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** Útlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10^9/l, počet trombocytů < 75 × 10^9/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. *Gastrointestinální toxicita:* antiemetika, léky proti průjmu a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. *Porucha funkce ledvin:* Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu).** Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf**; pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. *Porucha funkce jater:* přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. *Proteinurie:* doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. *Pomocné látky:* laktosa. **INTERAKCE*:** Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA*. TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ*:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE*:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** může být pozorována únava. závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** *Velmi časté:* Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgeuzie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinemie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté:* Septický šok, střevní infekce, plicní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická sepse**, infekce horních cest dýchacích, konjuktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxicita, dysestezie, hyperestezie, hypestezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, závrať, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zrudnutí, plicní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, kašel, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, análný zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukální polyp, krvácení dásní, glositida, periodontální nemoc, onemocnění zubu, říhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, biliární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změn tělesné teploty, xeróza, diskomfort**, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. *Post-marketingové zkušenosti:* hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidu založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ*:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ*:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 12/2020. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni. Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf

18LNC105CZ

SDĚLENÍ Z PRAXE

57 Petra Zemanová, Milada Zemanová, Vladimír Černý
Kazuistiky pacientů s ALK pozitivním NSCLC a mozkovými metastázami

62 Andrea Müllerová, Juraj Kultan
Cemiplimab v léčbě lokálně pokročilého NSCLC

67 Marie Drösslerová
Studie CheckMate 9LA: komentář a kazuistika pacienta s mozečkovou metastázou a negativní PD-L1 expresí

70 Andrea Ondrušková, Hana Študentová, Anežka Zemánková
Světlobuněčný renální karcinom se sarkomatoidní dediferenciací v léčbě imunoterapií

PRO SESTRY

72 Lenka Horáková, Kateřina Horáčková
Rizika spojená s péčí o centrální žilní katétry u dětského pacienta v paliativní péči

TIRÁŽ

Onkologie

Ročník 17, 2023, číslo 1

Redakční rada:
prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., MUDr. Viera Bajčiová, CSc., doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., MUDr. Miroslav Důra, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., MUDr. Josef Chovanec, Ph.D., MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., MUDr. Ivana Krajsová, MUDr. Marián Liberko, MUDr. Zdeněk Linke, prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D., doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MUDr. Vladimíra Stáhalová, doc. MUDr. Martin Svatoň, Ph.D., MUDr. Hana Šiffnerová, Ph.D., MUDr. Hana Študentová, Ph.D., doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.

Vydavatel:
SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
IČ 25553933

Adresa redakce:
SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 330 439, www.solen.cz

Redaktorka:
Mgr. Eva Kultanová
kultanova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:
DTP SOLEN

Obchodní oddělení:
Mgr. Renata Babincová, babincova@solen.cz
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel.: 603 198 112

Předplatné v ČR:
Cena předplatného za 5 čísel včetně supplement na rok 2023 je 1 100 Kč (včetně poštovného).
Cena elektronického předplatného na rok 2023 je 660 Kč.

Časopis můžete objednat: na www.solen.cz, e-mailem: predplatne@solen.cz, telefonem: 585 204 335

Všechny publikované články procházejí recenzí.
Registrace MK ČR pod číslem 17305
ISSN 1802-4475 (print)
ISSN 1803-5345 (on-line)

Citační zkratka: Onkologie.

Časopis je indexován v: EMBASE, Scopus

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.



CZECH HEAD AND NECK CANCER
COOPERATIVE GROUP



Detailní informace k jednotlivým indikacím naleznete ve zkrácených informacích o přípravku, které jsou uvedeny níže, nebo na www.sukl.cz

*V kombinaci s chemoterapií

ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. Složení: Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace*:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. Adjuvantní léčba melanomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. Maligní mezoteliom pleury (MPM): v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředléčených dospělých. Renální karcinom (RCC): monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem; v kombinaci s kabozantinibem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých. Klasický Hodgkinův lymfom (cHL): monoterapie recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN): monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC): v kombinaci s ipilimumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu u dospělých. Uroteliální karcinom (UC): monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. Adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s uroteliálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1 %. Skvamózní karcinom jícnu (ESCC): monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny, v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1 %. Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junkce (EC nebo GEJC): monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJC po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junkce (GEJ) nebo jícnu: v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, GEJ nebo jícnu, jejichž nádory exprimují PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 5. **Dávkování a způsob podání*:** Monoterapie: buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace) nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom, renální karcinom a MIUC), u adjuvantní léčby EC nebo GEJC 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny po dobu prvních 16 týdnů a následně 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny. Kombinace s ipilimumabem: ***Melanom:*** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. ***MPM:*** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. ***RCC:*** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. ***dMMR/MSI-H CRC:*** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny. ***ESCC:*** 3 mg/kg nivolumabu každé 2 týdny, resp. 360 mg nivolumabu každé 3 týdny i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. Kombinace s kabozantinibem: ***RCC:*** 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg nivolumabu i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. Kombinace s chemoterapií: ***ESCC:*** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. Kombinace s chemoterapií: ***ESCC:*** 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny i.v. infuzí (30 min) s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny. ***Adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu:*** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny nebo 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud jí pacient snáší, u adjuvantní léčby po dobu max.12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci, adenokarcinomu žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progrese nebo nepřijatelné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se dávka kortikosteroidů snižuje postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2, s aktivními mozkovými metastázami, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky*:** *Velmi časté:* infekce horních cest dýchacích, lymfopenie, anémie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypoglykemie, bolest hlavy, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, pruritus, únava, pyrexie, edém, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, kreatininu, lipázy, amylázy, a dále také hyponatremie, hypoalbuminemie, hyperkalemie, hypokalcemie, hypomagnezemie, hypokalemie a hyperkalcemie; *u kombinace s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní)* dále i hypotyreóza, závrať, artralgie, muskuloskeletální bolest a zvýšení celkového bilirubinu; *u kombinace s chemoterapií* dále i periferní neuropatie, stomatitida, muskuloskeletální bolest, zvýšené aminotransferázy, zvýšení celkového bilirubinu a hypernatremie; *u kombinace s kabozantinibem* dále i hypotyreóza, hypertyreóza, snížení tělesné hmotnosti, hypertenze, dysgeusie, závrať, dysfonie, stomatitida, dyspepsie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, muskuloskeletální bolest, artralgie, svalové spasmy, proteinurie, zvýšení celkového bilirubinu, hypofosfatemie, hypermagnezemie a hypernatremie. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-004. **Datum poslední revize textu:** říjen 2022. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii, v kombinaci s ipilimumabem a v adjuvanci, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic v monoterapii i v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií, klasický Hodgkinův lymfom, skvamózní karcinom hlavy a krku, skvamózní karcinom jícnu v monoterapii, maligní mezoteliom pleury v kombinaci s ipilimumabem, kolorektální karcinom v kombinaci s ipilimumabem a karcinom jícnu nebo GEJ v adjuvanci.

Název přípravku: YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. Složení: Ipilimumabum 5 mg v 1 ml koncentrátu. **Terapeutické indikace*:** Melanom: monoterapie pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších; v kombinaci s nivolumabem léčba pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): v kombinaci s nivolumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny léčba metastazujícího NSCLC v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. Maligní mezoteliom pleury (MPM): v kombinaci s nivolumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředléčených dospělých. Renální karcinom (RCC): v kombinaci s nivolumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC): v kombinaci s nivolumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu u dospělých. Skvamózní karcinom jícnu (ESCC): v kombinaci s nivolumabem k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1 %. **Dávkování a způsob podání*: Melanom:** ***Monoterapie:*** Indukční režim: 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Celý indukční režim (4 dávky) je třeba dodržet dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. *Kombinace s nivolumabem:* 3 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) s 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab v monoterapii i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **NSCLC:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů v kombinaci s nivolumabem 360 mg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. **ESCC:** 1 mg/kg ipilimumabu každých 6 týdnů i.v. infuzí (30 min) s nivolumabem 3 mg/kg každé 2 týdny i.v. infuzí (30 min), resp. 360 mg každé 3 týdny. **MPM:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů s nivolumabem 360 mg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny. **RCC:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) s nivolumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny. U kombinované léčby léčba pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud jí pacient snáší, u NSCLC, MPM a ESCC po dobu max. 24 měsíců. Další podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat GIT, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno průjem, zvýšenou frekvenci stolic, krvavou stolici, zvýšení jaterních testů, vyrážku a endokrinopatii považovat za zánětlivé a související s ipilimumabem. U pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde je další imunitní aktivace potenciálně bezprostředně život ohrožující, se přípravek nemá podávat. Interakce: Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Použití antikoagulancií zvyšuje riziko GIT krvácení; pacienti se souběžnou léčbou antikoagulanci musí být pečlivě monitorováni. **Těhotenství a kojení:** Ipilimumab se nedoporučuje podávat během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. **Nežádoucí účinky*:** *Velmi časté:* snížená chuť k jídlu, průjem, zvracení, nauzea, zácpa, bolest břicha, vyrážka, pruritus, muskuloskeletální bolest, únava, reakce v místě injekce, pyrexie, edém, bolest; *u kombinace s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní)* dále i infekce horních cest dýchacích, anémie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, neutropenie, hypotyreóza, hyperglykemie, hypoglykemie, bolest hlavy, závrať, kašel, dyspnoe, artralgie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, celkového bilirubinu, kreatininu, amylázy, lipázy, a dále také hyponatremie, hyperkalemie, hypokalemie, hyperkalcemie a hypokalcemie. *Další nežádoucí účinky – viz SPC.* **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. **Datum poslední revize textu:** říjen 2022. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii i kombinaci s nivolumabem, pokročilý renální karcinom v kombinaci s nivolumabem, nemalobuněčný karcinom plic v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií, maligní mezoteliom pleury v kombinaci s nivolumabem a kolorektální karcinom v kombinaci s nivolumabem.

Výdej těchto léčivých přípravků je vázán na lékařský předpis. Dříve, než je předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění příslušného Souhrnu údajů o přípravku. Podrobné informace o těchto přípravcích jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) http://ema.europa.eu nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r. o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, tel.: +420 221 016 111, www.bms.com/cz.

* Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku

Reference: Opdivo® (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2022; Yervoy® (ipilimumab), Souhrn údajů o přípravku, 2022.

Bristol Myers Squibb™

7356-CZ-2200285

https://doi.org/10.36290/xon.2023.003

Aktuální role imunoterapie v léčbě karcinomu plic

Monika Bratová
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno

Imunoterapie hraje v léčbě karcinomu plic nezastupitelnou roli. Její zařazení do léčebných algoritmů přispívá ke zlepšení přežívání pacientů s nemalobuněčným (NSCLC) i malobuněčným karcinomem plic (SCLC). Autorka rozebírá základní principy imunitního dohledu nad kancerogenezí, popisuje kontrolní body imunity a jejich ovlivnění check point inhibitory dostupnými v ČR. Jsou rozebírány jednotlivé indikace imunoterapie pro karcinom plic včetně praktických připomínek a schématu léčby 1. linie NSCLC.

Klíčová slova: karcinom plic, imunoterapie, NSCLC, SCLC.

Actual role of immunotherapy in a treatment of lung cancer

Immunotherapy plays an important role in management of lung cancer. Its incorporation in a treatment strategy helps to improve survival of patients with NSCLC and SCLC. Crucial principles of immunit control, check points and their inhibitors available in Czech Republic are discussed. Particular indications of immunotherapy for a diagnosis of lung cancer together with practical points and diagram of the first line treatment of NSCLC are presented.

Key words: lung cancer, immunotherapy, NSCLC, SCLC.

Úvod

Diagnóza zhoubného nádoru plic patří mezi jednu z nejzávažnějších. Je to dáno především neblahou prognózou pramenící z faktu, že více než 70 % případů je odhaleno v pokročilém či metastatickém stadiu nemoci (1). Ačkoliv v minulosti bylo přežívání nemocných s nádory plic velmi neutěšené (2), s příchodem nových léčebných modalit, především imunoterapie, dochází k výraznému prodloužení přežívání nemocných (3). Stejně tak je prokázáno zlepšení kvality života nemocných s touto diagnózou (4). V nadneseném slova smyslu se tak pro některé nemocné nádor plic stává další chronickou nemocí (3).

Imunoterapie, jako zcela odlišný léčebný přístup, je nedílnou součástí strategie léčby především pro lokálně pokročilý a metastatický nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC), a to ve formě monoterapie či v kombinaci se standardní chemoterapií (5, 6). Recentně se stává dostupnou pro i pacienty s extenzivní formou malobuněčného karcinomu plic (SCLC) (7).

Role imunity ve spojitosti s nádory plic

Kancerogeneze a imunita jsou spolu velmi úzce spjaty. Na jedné straně imunitní systém neustále usiluje o *eleminaci* nádorových buněk v organismu, na druhé nádor a jeho mikroprostředí imunitní systém zpětnovazebně ovlivňuje. V případě, že se nepodaří nádorovou buňku zlikvidovat, nastává *fáze rovnováhy*, kdy je v těle přítomno malé množství nádorových buněk s nízkou proliferační aktivitou. Pokud v nádorovém mikroprostředí převáží protinádorová aktivita, může dojít opět ke zvratu do fáze eliminace a nádor je zlikvidován. V opačném případě dochází k imunologické toleranci nádoru. Poslední etapou je jeho definitivní *únik* imunitnímu systému (8).

Kontrolní body imunity (tzv. check pointy) jsou místa v imunitním systému mající za úkol korigovat/inhibovat reakci organismu tak, aby nedošlo k destrukci vlastních tkání. Povětšinou se jedná o transmembránové receptory na T lymfocytech (CD28, CTLA-4 a PD-1). Zatímco protilátky pro CTLA-4 receptoru fungují vícero mechanismy, protilátky proti receptoru PD-1 znemožňují interakci mezi inhibičním receptorem PD-1 T lymfocytů s aktivační ligandou PD-L1/L2 na nádorových buňkách (8). Check point inhibitory působí na úrovni těchto kontrolních bodů, některé na receptoru CTLA-4, většina na vazbě receptoru/ligandu programované smrti (PD-1/PD-L1). Jednotlivé typy checkpoint inhibitorů ukazuje **Tabulka 1**. To, zda bude nádor imunogenní a tedy i zda u něj bude imunoterapie účinnou metodou, rozhoduje především mutační nálož nádoru. Ta je u karcinomu plic jedna z nejvyšších (viz **Tabulka 2**) (9).

MUDr. Monika Bratová
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno
bratova.monika@fnbrno.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):8-11
Článek přijat redakcí: 6. 1. 2023
Článek přijat k publikaci: 16. 1. 2023

NSCLC stadium III | **ES-SCLC 1. linie**

IMFINZI™
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL

IMFINZI™ – VÝZNAMNÝ POKROK V LÉČBĚ PACIENTŮ S KARCINOMEM PLIC[1]

HRAZENO K LÉČBĚ PACIENTŮ S NERESEKABILNÍM NSCLC* ST. III BEZ PROGRESE PO KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPII[2,3]

NOVĚ HRAZENO K LÉČBĚ 1. LINIE ES-SCLC V KOMBINACI S ETOPOSIDEM A KARBO/CISPLATINOU[2,3]

PŘÍPRAVEK IMFINZI JE INDIKOVÁN PRO:

NSCLC st. III

Léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic exprimujícím PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemoradiační léčbě na bázi platiny.

ES-SCLC

První linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC) v kombinaci s etoposidem a karboplatinou nebo cisplatinou.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMFINZI® 50 mg/ml – koncentrát pro infuzní roztok

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje durvalumabum 50 mg. Jedna injekční lahvička s 2,4 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 120 mg. Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 500 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek IMFINZI je indikován • v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiační léčbě na bázi platiny • v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastatickým NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK • v kombinaci s etoposidem a buďto s karboplatinou nebo s cisplatinou k první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC) • v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem žlučových cest (*biliary tract cancer*, BTC) • v kombinaci s tremelimumabem k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku IMFINZI • v monoterapii (lokálně pokročilý NSCLC) 10 mg/kg podaná jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny jednou za 2 týdny nebo 1500 mg každé 4 týdny až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo maximálně 12 měsíců • během chemoterapie na bázi platiny (metastazující NSCLC) 1500 mg v kombinaci s tremelimumabem 75 mg každé 3 týdny (21 dnů) ve 4 cyklech, po chemoterapii na bázi platiny 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity a udržovací léčba pemetrexedem založená na histologii každé 4 týdny, pátá dávka tremelimumabu 75 mg má být podána v 16. týdnu souběžně s přípravkem IMFINZI • v kombinaci s chemoterapií (ES-SCLC) 1500 mg každé 3 týdny (21 dnů) ve 4 cyklech, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity • v kombinaci s chemoterapií (BTC) 1500 mg každé 3 týdny (21 dnů) až 8 cyklů, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity • v kombinaci s 300 mg tremelimumabu (HCC) v jedné dávce v cyklu 1/den 1 1500 mg, následně jako monoterapie 1500 mg každé 4 týdny do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Přípravek IMFINZI se podává jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny. Zvýšení nebo snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta může být žádoucí pozdržení další dávky nebo přerušení podávání přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů používajících přípravek IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem byly pozorovány • imunitně podmíněná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění vyžadující použití systémových kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny • pneumonitida a radiační pneumonitida, často pozorována u pacientů podstupujících radioterapii plic, klinický obraz pneumonitidy a radiační pneumonitidy je velmi podobný. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy nebo radiační pneumonitidy. Suspektní pneumonitida má být potvrzena radiograficky a mají být vyloučeny jiné infekce a další etiologie související s onemocněním • imunitně podmíněná hepatitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Před zahájením léčby a před každou další infuzí sledujte hladinu alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Na základě klinického hodnocení je třeba zvážit další sledování • imunitně podmíněná kolitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny, byly hlášeny nežádoucí účinky perforace střeva a perforace tlustého střeva. Pacienti mají být sledováni na známky a příznaky kolitidy / průjmu a perforace střeva • imunitně podmíněné endokrinopatie, imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a zánět štítné žlázy. Hypotyreóza může být pokračováním hypertyreózy. Pacienti mají být sledováni na abnormální výsledky testů funkce štítné žlázy před léčbou a pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického stavu • imunitně podmíněná insuficience nadledvin. Pacienti mají být sledováni na klinické příznaky a projevy nedostatečnosti nadledvin • imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu, který se může nejprve projevit jako diabetická ketoacidóza, i fatální, pokud není detekována včas. Pacienti mají být sledováni na klinické příznaky a projevy diabetu 1. typu • imunitně podmíněná hypofyzitida / hypopituitarismus. Pacienti mají být sledováni na klinické známky a příznaky hypofyzitidy nebo hypopituitarismu • imunitně podmíněná nefritida vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Pacienti mají být sledováni na abnormální výsledky testů funkce ledvin před léčbou a pravidelně během léčby • imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy a bez jasné alternativní příčiny. Pacienti mají být sledováni na klinické známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy • imunitně podmíněná myokarditida, která může být fatální. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné myokarditidy • imunitně podmíněná pankreatitida se vyskytla v kombinaci s chemoterapií, je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné pankreatitidy • jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky. Byly pozorovány následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky: myasthenia gravis, transverzální myelitida, myozitida, polymyozitida, meningitida, encefalitida Guillainův Barrého syndrom, imunitní trombocytopenie a neinfekční cystitida. Pacienti mají být monitorováni na známky a příznaky • reakce související s podáním infuze. Pacienti mají být sledováni na známky a příznaky reakcí souvisejících s podáním infuze • cholangitida a infekce žlučových cest (opatření specifická pro BTC) nejsou u pacientů s pokročilým BTC neobvyklé. Pacienti s BTC (zejména se žlučovými stenty) mají být před zahájením léčby a pravidelně během léčby sledováni z hlediska rozvoje cholangitidy nebo infekcí žlučových cest • u starších pacientů (≥ 75 let) s metastazujícím NSCLC léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny se doporučuje pečlivé individuální zvážení potenciálního přínosu / rizika tohoto režimu. **Interakce:** Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresivy před zahájením léčby durvalumabem, kromě fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentní), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti durvalumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresivy je však možné po zahájení léčby durvalumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Ženám se doporučuje přerušit kojení v průběhu léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky. **Nežádoucí účinky:** Podávání přípravku IMFINZI je spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po úpravě léčby. Bezpečnost přípravku IMFINZI v monoterapii je odvozena od souhrnných údajů u 3006 pacientů a několika typů nádorů. Přípravek IMFINZI byl podáván v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny nebo 20 mg/kg každé 4 týdny. Nejčastějšími (> 10 %) nežádoucími účinky byly kašel/produktivní kašel (21,5 %), průjem (16,3 %), vyrážka (16,0 %), pyrexie (13,8 %), infekce horních cest dýchacích (13,5 %), bolest břicha (12,7 %), svědění (10,8 %) a hypotyreóza (10,1 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 2 %) stupně ≥ 3 byly pneumonie (3,5 %) a zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (2,3 %). Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií je odvozena od údajů u 603 pacientů se SCLC a BTC. Nejčastější (> 10 %) nežádoucí účinky byly neutropenie (53,1 %), anemie (43,9 %), nauzea (37,5 %), únava (36,8 %), trombocytopenie (28,0 %), zácpa (25,4 %), snížená chuť k jídlu (22,6 %), bolest břicha (18,4 %), alopecie (18,4 %), leukopenie (17,2 %), zvracení (16,9 %), pyrexie (15,1 %), vyrážka (14,8 %), průjem (13,8 %), zvýšení aspartátaminotransferázy nebo zvýšení alaninaminotransferázy (10,9 %), kašel/produktivní kašel (10,8 %) a pruritus (10,4 %). Nejčastějšími (> 2 %) nežádoucími účinky stupně >3 byly neutropenie (35,2 %), anemie (17,4 %), trombocytopenie (11,1 %), leukopenie (7,1 %), únava (5,0 %), febrilní neutropenie (3,0 %), zvýšení aspartátaminotransferázy nebo zvýšení alaninaminotransferázy (2,8 %) a pneumonie (2,5 %). Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s tremelimumabem 75 mg a chemoterapií je založena na údajích od 330 pacientů s metastazujícím NSCLC. Nejčastějšími (> 20 %) nežádoucími účinky byly anemie (49,7 %), nauzea (41,5 %), neutropenie (41,2 %), únava (36,1 %), vyrážka (25,8 %), trombocytopenie (24,5 %) a průjem (21,5 %). Nejčastějšími (> 2 %) nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie (23,9 %), anemie (20,6 %), pneumonie (9,4 %), trombocytopenie (8,2 %), leukopenie (5,5 %), únava (5,2 %), zvýšená lipáza (3,9 %), zvýšená amyláza (3,6 %), febrilní neutropenie (2,4 %), kolitida (2,1 %) a zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (2,1 %). Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s jednorázovou dávkou tremelimumabu 300 mg je založena na souhrnných údajích (soubor HCC) od 462 pacientů. Nejčastější nežádoucí účinky (> 10 %) byly vyrážka (32,5 %), pruritus (25,5 %), průjem (25,3 %), bolest břicha (19,7 %), zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (18,0 %), pyrexie (13,9 %), hypotyreóza (13,0 %), kašel/produktivní kašel (10,8 %), periferní edém (10,4 %) a zvýšená lipáza (10,0 %). Nejčastějšími vážnými nežádoucími účinky (NCI CTCAE stupně ≥ 3) byly zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (8,9 %), zvýšení lipázy (7,1 %), zvýšení amylázy (4,3 %) a průjem (3,9 %). Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly kolitida (2,6 %), průjem (2,4 %), pneumonie (2,2 %) a hepatitida (1,7 %). **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** Neotevřená injekční lahvička: 3 roky; Naředěný roztok: Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku byla prokázána na dobu až 30 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a až na 24 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravy roztoku. Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), pokud k naředění roztoku došlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Balení přípravku:** 2,4 ml, resp. 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce. Balení po 1 lahvičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Švédsko **Registrační čísla:** EU/1/18/1322/001-002 **Datum revize textu SPC:** 30. 1. 2023 **Referenční číslo dokumentu:** 30012023API

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC exprimujícím PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiační léčbě na bázi platiny a pro léčbu první linie dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC). V dalších indikacích zatím léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/

cCRT – konkomitantní chemoradioterapie na bázi platiny; **ES-SCLC** – pokročilé (extenzivní) stadium malobuněčného karcinomu plic; **NSCLC** – nemalobuněčný karcinom plic; *s expresí PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk

Reference: 1. Jones G. S., et al., Recent advances in the management of lung cancer, Clin Med (Lond). 2018 Apr 1; 18(Suppl 2): s41–s46, doi: 10.7861/clinmedicine.18-2s-s41 **2.** IMFINZI, Souhrn údajů o přípravku. **3.** Data SÚKL. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné na: www.sukl.cz/modules/procedures Podmínky úhrady na www.sukl.cz

© AstraZeneca 2023 | Registrovaná ochranná známka IMFINZI je majetkem AstraZeneca plc. | CZ-4182
AstraZeneca Czech Republic s.r.o. | U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice | telefon: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

AstraZeneca

Indikace imunoterapie pro karcinom plic dostupné v ČR

NSCLC stadium III, 1. linie

Check point inhibitor durvalumab je jako jediný indikován pro pacienty NSCLC stadia III A-C s PD-L1 expresí nad 1 %, kteří úspěšně absolvovali chemo/radioterapii bez známek progrese. Tento preparát je hrazen do progrese nebo nepřijatelné toxicity v maximální délce užívání 12 měsíců (11). Podmínkou je podání alespoň 2 cyklů chemoterapie společně s radioterapií. Variantou pro pacienty s NSCLC stadia III PD-L1 nad 50 %, kteří nejsou indikováni k chemo/radioterapii, je check point inhibitor cemiplimab (12). Léčivý přípravek lze žádat individuálně pro pacienta na paragraf 16.

NSCLC stadium IV, 1. linie

Pro pacienty s NSCLC stadia IV lze volit mezi několika léčebnými režimy. Dle míry exprese PD-L1 jsou pro vysoké expresory (PD-L1 nad 50 %) indikovány preparáty pembrolizumab či atezolizumab (13, 14). U obou léčivých přípravků je léčba indikována maximálně do délky 35 cyklů. Pembrolizumab lze podávat také v režimu 400 mg à 6 týdnů (oproti standardnímu dávkování 200 mg à 3 týdny) s výhodou u pacientů s větší vzdálenosti od onkologického centra či v době pandemie covidu-19.

V případě NSCLC stadia IV s expresí PD-L1 0–49 % je indikována kombinace pembrolizumabu se 4 cykly chemoterapie nebo duální imunoterapie s chemoterapií (ipilimumab, nivolumab, chemoterapie). Pembrolizumab je podáván s platinovým derivátem a pemetrexedem pro neskvamózní NSCLC (15), ve složení s platinovým derivátem a paklitaxelem pro skvamózní NSCLC (16). Při dobré odpovědi (regrese či stabilizace nemoci) po 4 cyklech takto kombinované léčby, je možné pokračovat v udržovací léčbě pembrolizumabem do celkem 35 cyklů. Kombinaci ipilimumabu/nivolumabu se dvěma cykly chemoterapie je možno podat ve stejné indikační skupině nemocných, poté následuje udržovací léčba střídající ipilimumab/nivolumab do celkové doby 24 měsíců (17). Duální imunoterapie s chemoterapií prokázala nejvyšší benefit z léby v parametru HR u podskupiny mužů se skvamózním NSCLC a PL-L1 expresí pod 1 % (18).

Tab. 1. *Používané check point inhibitory*

CTLA-4 inhibitory	Anti PD-1	Anti PD-1/PD-L1
ipilimumab	pembrolizumab	atezolizumab
	nivolumab	durvalumab
	cemiplimab	

Tab. 2. *Mutační nálož jednotlivých typů nádorů*

Typ nádoru	Medián počtu mutací	Typ nádoru	Medián počtu mutací
Karcinom prsu	33	Skvamózní ca jícnu	79
Karcinom prostaty	41	Melanom	135
Karcinom ovaria	43	**NSCLC**	147
Nádory hlavy a krku	66	**SCLC**	163
Kolorektální ca s MSS*	66	Kolorektální ca s MSI**	700

**mikrosatelitní stabilita; **mikrosatelitní instabilita*

Schéma léčby NSCLC v první linii onkologické léčby viz **Schéma 1**.

NSCLC 2. a vyšší linie

Ve druhé a vyšších linii léčby NSCLC lze užít nivolumab či atezolizumab po selhání chemoterapie nezávisle na míře exprese PD-L1 (19, 20). Pacient musí splňovat obecné kritéria pro podání imunoterapie. Nivolumab je podáván každé 2 nebo 4 týdny do celkového počtu 52, resp. 26 cyklů. Atezolizumab je podáván do celkového počtu 35 cyklů maximálně nebo do progrese či nepřijatelné toxicity.

SCLC extenzivní stadium 1. linie

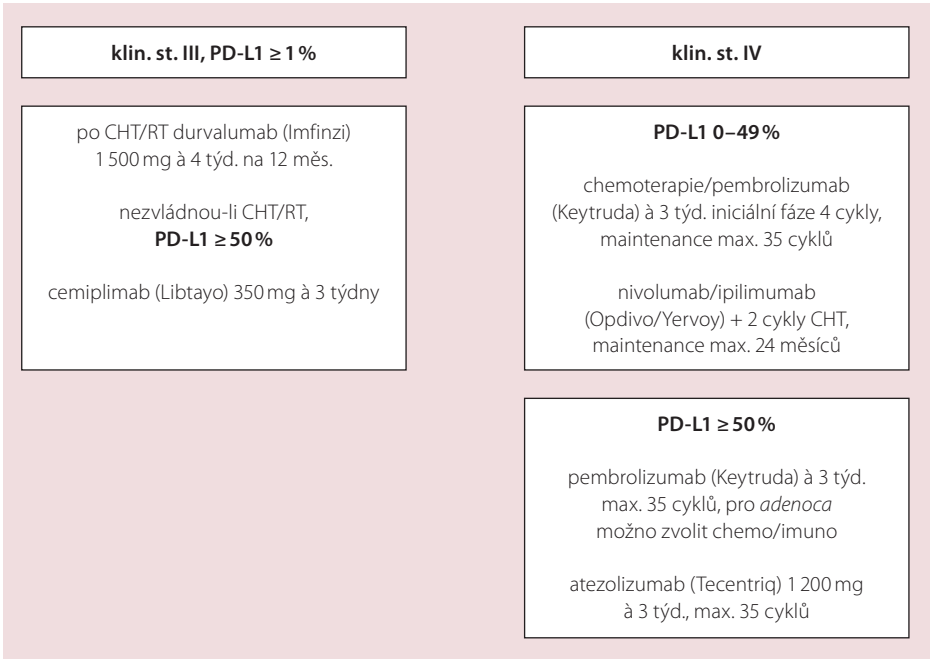
Pro diagnózu SCLC extenzivního stadia se recentně (úhrada stanovena od listopadu 2022) stává v ČR dostupná kombinovaná léčba chemo/imunoterapií (platinový derivát, etoposid, durvalumab) (7). Po iniciální fázi 4 cyklů chemo/imunoterapie je pacient léčen samotným check point inhibitorem v podobě udržovací léčby do známek progrese nemoci či nepřijatelné toxicity. Tato kombinace prokázala zlepšení přežití pacientů s tak tristní diagnózou jako je SCLC.

Imunoterapie a změna paradigmat v pneumoonkologii

Imunoterapie v posledních letech překopala dosud zaběhlé léčebné algoritmy, jež jsme byli zvyklí jako pneumoonkologové používat. Otevírá na druhé straně nové možnosti v navazování léčebných modalit a nutí nás do jisté kreativity ve vedení léčby nemocného s rakovinou plic.

V první linii lokálně pokročilého i metastatického NSCLC u většiny pacientů téměř

Schéma 1. *Imunoterapie v léčbě NSCLC v 1. linii*



vytlačila dřívější léčebné kombinace s pemetrexedem i bevacizumabem. Pro většinu nemocných se stala imunoterapie samotná či v kombinaci s chemoterapií hlavním léčebným prvoliniovým přístupem. Použití durvalumabu u pacientů s NSCLC stadia III po úspěšně zvládnuté chemo/radioterapii naopak zvýšilo tlak na realizaci skutečné konkomitance těchto dvou modalit ve prospěch pacienta. Přísná kritéria podání durvalumabu totiž apelují na zahájení radioterapie s druhým cyklem chemoterapie, což se v reálné praxi vždy nedělo.

Imunoterapie ve vyšších liniích léčby byla ve svých začátcích používána do jakékoliv následné linie léčby. V současnosti je snaha ji zapojit do léčebného algoritmu co nejdříve právě pro její vyšší efektivitu. Díky těmto indikacím se v praxi nyní setkáváme s novými klinickými případy pacientů předléčených imunoterapií v 1. linii, u nichž lze v budoucnu uvažovat o jakési „rechallenge" při progresi nemoci. Zvláště když byla efektivita check point inhibitoru v úvodu nadmíru úspěšná.

Vzhledem ke své šetrnosti a šanci na zachování dobré kvality života dává imunoterapie možnost léčit i křehké nemocné, u nichž bychom se léčby např. chemoterapií obávali či ji vůbec neindikovali. Stejně tak starší pacienti nad 70 let mohou z imunoterapie významně profitovat, a to s minimem nežádoucích účinků v kontrastu s chemoterapií.

Závěr

Imunoterapii je třeba chápat jako jeden ze základních pilířů v léčbě karcinomu plic. Je třeba na tuto modalitu pomýšlet a nabídnout ji každému nemocnému, který je k ní indikován. S tím také souvisí apel na precizní diagnostiku a odeslání pacienta do příslušného komplexního onkologického centra (KOC) minimálně ke zvážení této léčby, nejen v první, ale i ve vyšších liniích, včetně pacientů se SCLC. Do budoucna lze očekávat zacílení imunoterapie také na skupiny nemocných v nízkém stadiu nemoci v podobě neoadjuvance/adjuvance (21, 22).

LITERATURA

1. Novotvary 2018. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR; 2018: 149. Available from: https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf.
2. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(5):523-529.
3. Bratova M, Karlinova B, Skrickova et al. Non-small Cell Lung Cancer as a Chronic Disease – A Prospective Study from the Czech TULUNG Registry. In Vivo. 2020;34(1):369-379.
4. Ramirez RA, Lu J, Thomas KEH. Quality of life for non-small cell lung cancer patients in the age of immunotherapy. Transl Lung Cancer Res. 2018;7(Suppl 2):S149-S152.
5. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2022;40(12):1301-1311.
6. Metastatic NSCLC: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and and folow-up; 2020. Available form: https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer [cited 28.12.2022].
7. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. CASPIAN investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(1):51-65.
8. Šťastný M, Říhová B. Únikové strategie nádorů pozornosti imunitního systému. Klin Onkol. 2015;28 Suppl 4:4S28-37.
9. Ryška A. Mutace u nádorových onemocnění. In: Bauer J, Bajčiová V, Krajsová I. Imunologie a imunoterapie nádorů. Praha: Mladá fronta; 2018.
10. Girard N, Bar J, Garrido P, Garassino MC, et al. Treatment Characteristics and Real-World Progression-Free Survival in Patients with Unresectable Stage III NSCLC who Received Durvalumab After Chemoradiotherapy: Findings from the PACIFIC-R Study. J Thorac Oncol. 2022 Oct 25:S1556-0864(22)01853-6.
11. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet. 2021;397(10274):592-604.
12. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-1833.
13. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. J Thorac Oncol. 2021;16(11):1872-1882.
14. Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. J Thorac Oncol. 2021;16(1):162-168.
15. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;379(21):2040-2051.
16. Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. J Clin Oncol. 2018;36(17):1675-1684.
17. Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 Check Mate 227 Part 1 Trial. J Thorac Oncol. 2022;17(2):289-308.
18. Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. J Clin Oncol. 2018;36(17):1675-1684.
19. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. J Thorac Oncol. 2021;16(1):140-150.
20. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022;386(21):1973-1985.
21. Chaft PA, Wistuba II, Kwiatkowski DJ, et al. Neoadjuvant atezolizumab for resectable non-small cell lung cancer: an open-label, single-arm phase II trial. Nat Med. 2022;28(10):2155-2161.

www.onkologiecs.cz



https://doi.org/10.36290/xon.2023.004

Perspektivy v léčbě méně častých mutací u pacientů s nemalobuněčnými karcinomy plic

Miloš Pešek
Klinika pneumologie a ftizeologie, Fakultní nemocnice Plzeň

Autor prezentuje přehled aktuálních informací, které se týkají současného stavu diagnostiky méně častých řídících mutací u nemalobuněčných karcinomů plic (NSCLC) ve spojitosti se současnými možnostmi léčby cílené na tyto molekulární podtypy karcinomů. Cílená léčba přináší u většiny nemocných rychlou léčebnou odpověď, prodlužuje časy do progrese nádoru, prodlužuje celkové přežití nemocných a má obvykle méně nežádoucích účinků než chemoterapie v případné kombinaci s imunoonkologickou léčbou. Většina karcinomů plic závislých na onkogenech se vyskytuje u nekuřáků a u mladých jedinců. V diagnostice těchto onemocnění se uplatňují stále častěji metody NGS a RT-PCR, tyto metody jsou schopny prokázat i přítomnost závažných komutací, které mohou ovlivnit účinnost cílené léčby, tato vyšetření se využívají i při opakovaném vyšetření nádorové DNA u nemocných po selhání původní cílené terapie.

Klíčová slova: sekvenování příští generace RT-PCR, cílená léčba, inhibitory tyrozinkinázy, nemalobuněčný karcinom plic, komutace.

Perspectives in the treatment of less common mutations in patients with non-small cell lung carcinoma

The author presents an overview of current information regarding the state-of-the-art in diagnosing less common driver mutations in non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in association with the current options of treatment targeted at these molecular subtypes of cancer. In the majority of patients, targeted therapy elicits a rapid treatment response, prolongs the time to tumour progression, extends overall survival of patients, and usually has fewer adverse effects than chemotherapy in a possible combination with cancer immunotherapy. Most oncogene-dependent lung cancer occurs in non-smokers and in young individuals. NGS and RT-PCR methods are increasingly used in diagnosing these diseases, with these methods being able to demonstrate the presence of serious comutations that may affect the efficacy of targeted therapy; these tests are also used in repeated evaluation of tumour DNA in patients after failure of the original targeted therapy.

Key words: next-generation sequencing, RT-PCR, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, non-small cell lung carcinoma, comutations.

Úvod

Cílená léčba řady molekulárně definovaných podtypů nemalobuněčných karcinomů plic (NSCLC) se stala neodmyslitelnou součástí algoritmů diagnostiky a terapie u nemocných s metastazujícími či lokálně pokročilými karcinomy plic (1, 2). V současné době se podíl pokročilých adenokarcinomů plic, které obsahují cílitelné mutace, již přibližuje 50 % celkového počtu.

Období cílené léčby v oblasti NSCLC zahájili v roce 2004 Lynch a Paez z Bostonu, kteří prokázali účinnost inhibitorů tyrozinkinázy genu EGFR u pacientů s mutacemi genu EGFR na exonech 19 a 21. Další vývoj pokračoval průkazem účinnosti inhibitorů ALK u NSCLC řízených fúzemi a produkty genu anaplastické lymfomové kinázy. V současnosti je již v běžné klinické praxi široce využívána řada inhibitorů tyrozinkináz EGFR a ALK několika generací. Vývoj pokračuje objevem dalších targetabilních genetických změn i inhibitorů cílených na jejich onkogenní produkty.

V tomto článku se budeme věnovat problematice dalších molekulárních subtypů NSCLC, které mají méně obvyklé targetabilní mutace, tedy nádorů, jejichž biologická aktivita je spojena s jinými cílenou léčbou ovlivnitelnými onkogenními faktory. Zaměříme se na karcinomy řízené mutacemi či fúzemi genů



prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Klinika pneumologie a ftizeologie, Fakultní nemocnice Plzeň
pesek@fnplzen.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):12-15
Článek přijat redakcí: 17. 1. 2023
Článek přijat k publikaci: 2. 2. 2023

ROS1, MET, RET, NTRK, BRAF a KRAS mutacím G12C, krátce zmíníme i další cílitelné genetické změny, jejichž cílená terapie je předmětem klinických studií (3).

ROS-1 translokací řízené karcinomy plic představují cca 1–2 % z plicních adenokarcinomů, vyskytují se častěji u mladých pacientů nekuřáků, častěji žen. Diagnostika tohoto typu využívala původně imunohistochemická vyšetření, později FISH, v současnosti se opírá o vyšetření NGS či multiplex RT-PCR panel. Dosud bylo zjištěno 24 různých fúzních partnerů. Byla prokázána citlivost těchto karcinomů na krizotinib a entrektinib, druhý z preparátů je preferován u nemocných s mozkovými metastázami zjištěnými v době stanovení iniciální diagnózy (1, 4, 5).

Při progresi onemocnění na původní léčbě lze použít i lorlatinib.

Exon 14 MET mutace: karcinomy plic se skipping mutací genu MET na exonu 14 se vyskytují u starších jedinců, častěji kuřáků, představují cca 3 % neskvamózních NSCLC.

Tyto nádory jsou více agresivní, mohou se vyskytovat i ve skupinách karcinomů adenoskvamózních a pleotrofních. Současně s touto mutací se mohou vyskytovat i další onkogenní mutace, jako amplifikace genu EGFR, FGFR, KRAS, BRAF a mutace či amplifikace PIK3CA (6).

U tohoto typu nádoru byla prokázána účinnost krizotinibu, účinnějšími cílenými preparáty se v současnosti ukazují být tepotinib a kapmatinib, které byly schváleny v roce 2020. Oba tyto preparáty jsou v naší republice registrovány, úhrada této léčby je možná jen po schválení na paragraf 16. Přibližně u 1/3 nemocných léčených cílenou léčbou (např. EGFR inhibitory) s inherentní rezistencí je současně detekována přítomnost amplifikace genu MET, která snižuje účinnost cílených preparátů. Probíhají klinické studie s bispecifickými protilátkami – amivantanab (EGFR + MET protilátka) k ovlivnění obou cílů.

Karcinomy plic s přestavbou genu RET představují 1–2,8 % z počtu NSCLC v kavkazské nebo kavkazoidní populaci, zato až 9 % v populaci asijské. Kromě adenokarcinomu bývají tyto změny prokazovány i u karcinomů adenoskvamózních, anaplastických velkobuněčných a i u karcinomů skvamózních. Častěji bývají zjišťovány u mladých nekuřáků, méně často u žen. Obvykle se vzájemně vylučují s přítomností mutací EGFR, KRAS, ALK a ROS1, mívají nižší mutační nálož a nižší expresi PD-L1. Poprvé byly přestavby genu RET u karcinomů plic zjištěny v roce 2012. Tyrozinkinázová doména genu RET fúzuje s jinými běžně exprimovanými geny, které poskytují promotor k protoonkogenu RET. Nejčastějšími fúzními partnery jsou geny KIF5B a CCD6 – v 60 a 20 % všech případů. FDA schválil jako iniciální léčbu pokročilých karcinomů plic selektivní inhibitory RET selperkatinib a pralsetinib, zatímco EMA nověji doporučuje pralsetinib u nově diagnostikovaných případů onemocnění a selperkatinib u pacientů po selhání chemoterapie a/nebo imunoterapie. Ze současných doporučení vyplývá, že by na tuto onkogenní změnu měli být testováni všichni pacienti s pokročilým NSCLC, neskvamózního či blíže nespecifikovaného typu (7, 8).

V České republice jsou schváleny oba preparáty v souladu s doporučením EMA, není zde však schválena jejich úhrada, o kterou je třeba žádat na paragraf 16.

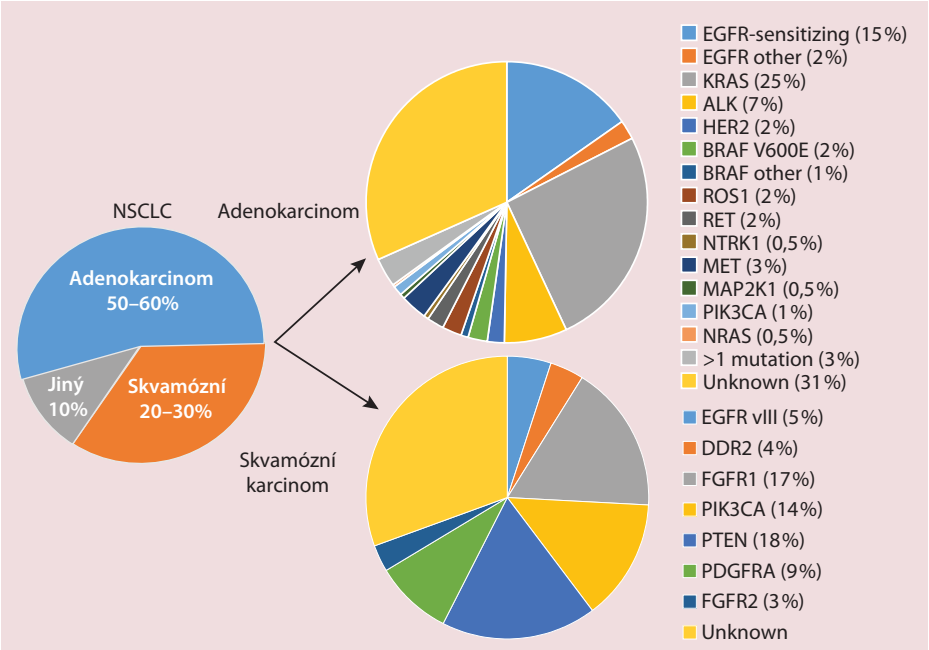
Fúze genů NTRK 1, 2 a 3 se vyskytují u řady nádorů různých primárních lokalizací, například u nádorů slinných žláz, štítné žlázy a u některých fibroblastických nádorů, u nemocných s karcinomy plic jen u 0,3 % nemocných s touto diagnózou. Většina postižených pacientů jsou mladí nekuřáci, k diagnostice se využívají metody FISH, NGS a RT-PCR. Léky volby jsou dle schválení FDA a EMA larotrektinib a entrektinib, který je ověřen jako pan/TRK/ROS1/ALK inhibitor. U nás je léčba oběma preparáty vázána na schválení revizním lékařem na paragraf 16 (9, 10).

Mutace a fúze genu BRAF se vyskytují u karcinomů kolorektálních, maligního melanomu a u karcinomů plic. Mezi karcinomy plic obsahuje tuto mutaci cca 5 % nádorů, ve skupině adenokarcinomů jde o 1–2 % celkového počtu. Obvykle jde o nádory nekuřáků častěji jsou postiženy ženy, jedná se většinou o značně agresivní nádorová onemocnění. Jako cílenou terapii u nádorů všech těchto zmíněných lokalizací lze zvolit u nádorů s mutací BRAF V600E kombinaci dabrafenib plus trametinib (1, 2).

U nás je tuto léčbu možno indikovat u pokročilých stadií NSCLC po schválení indikace revizním lékařem na paragraf 16.

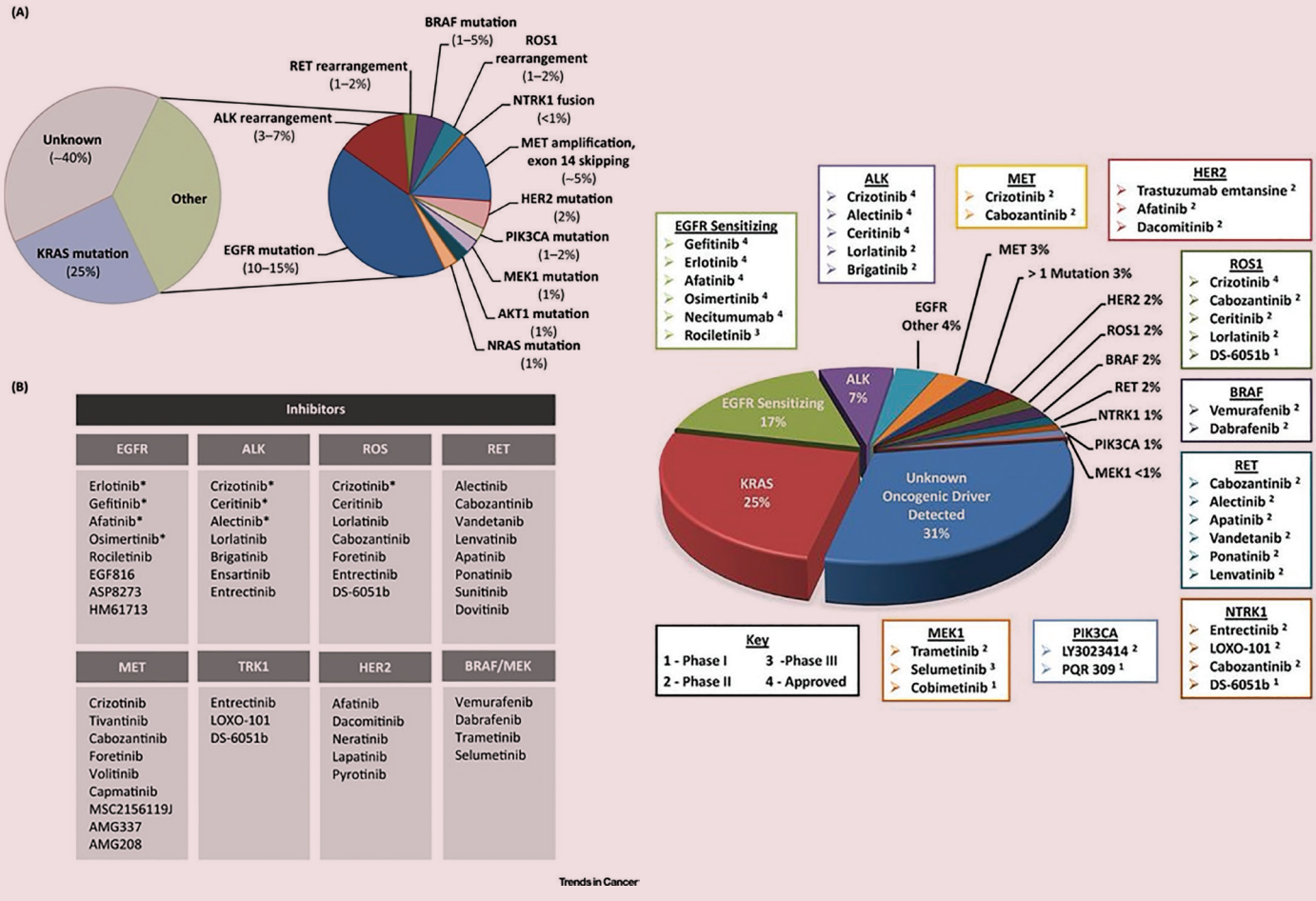
Mutace genů KRAS: v současné době přichází v úvahu cílená terapie pouze u nemocných s pokročilými stadii karcinomu plic s mutací genu typu G12C. Zde přicházejí v úvahu preparáty sotorasib, jako účinnější se dle výsledků klinických studií jeví preparát adagrasib. Sotorasib je určen k léčbě pokročilých stadií uvedeného molekulárního subtypu

Obr. 1. *Histologická a molekulární heterogenita NSCLC*

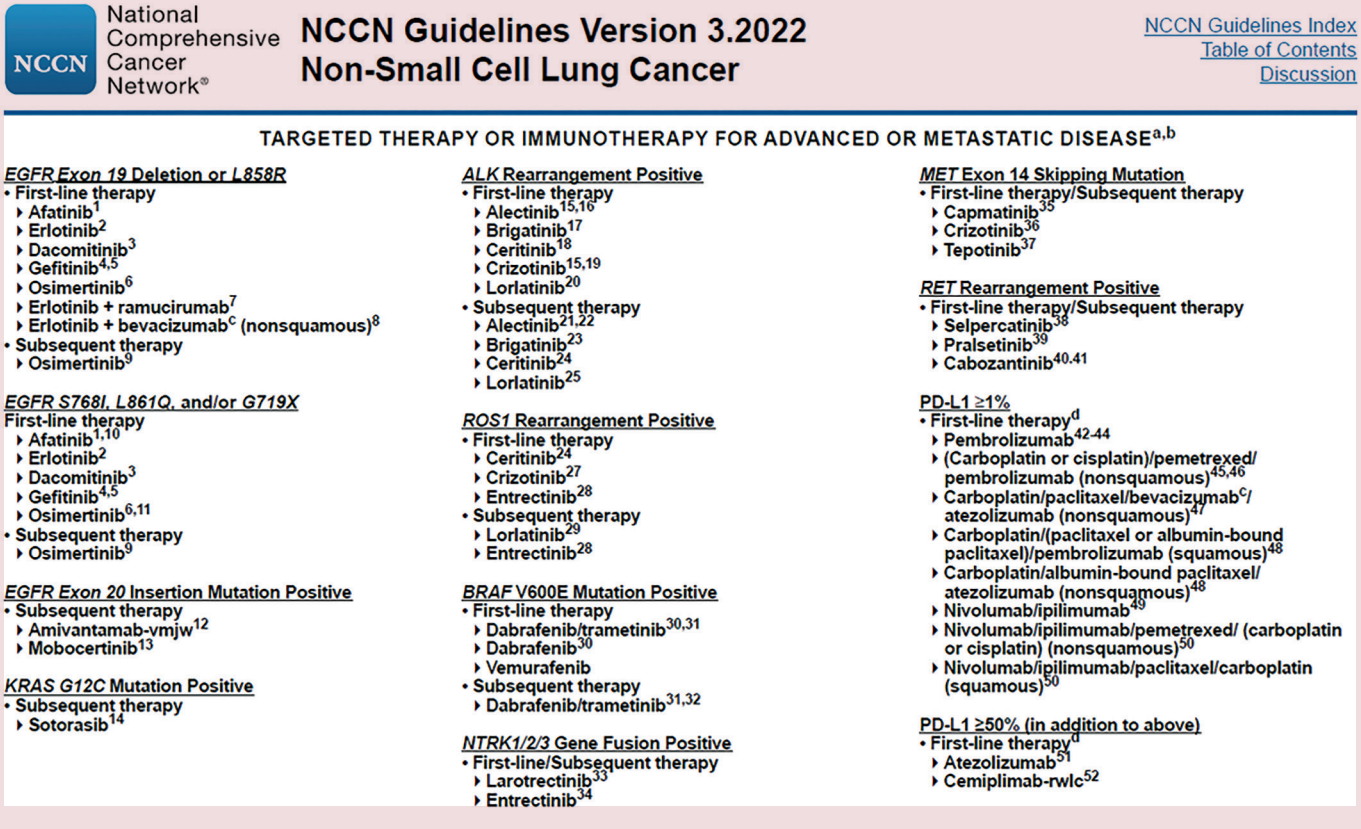


The Lancet, Vol. 388, Hirsch FR *et al*, New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer, pp 1012–1024

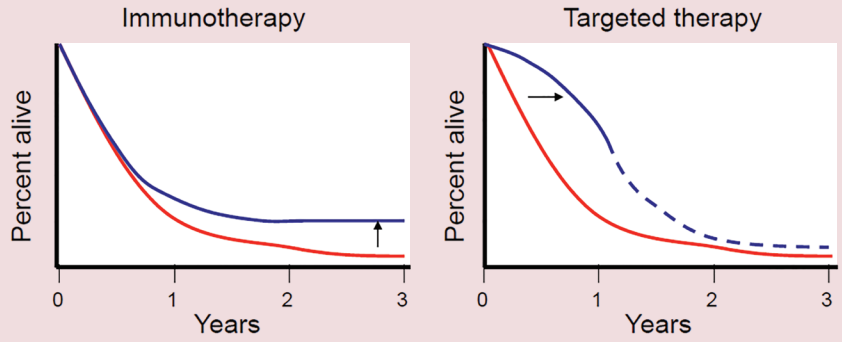
Obr. 2. *Molekulární heterogenita NSCLC a molekulárně cílené léky*



Obr. 3. *Přehled indikací cílené léčby NSCLC podle NCCN guidelines*



Obr. 4. *Rozdíly ve tvaru křivek přežití pro imunoterapii a cílenou terapii*



Imunoterapie: nižší míra odpovědí, ty jsou obvykle dlouhotrvající, fáze plató na konci křivky přežívání…
Cílená terapie: rychlá, ale většinou krátkodobá, odpověď u většiny pacientů, na konci OS křivky je efekt na přežití nejasný…

Ribas et al. Clin Cancer Res. 2012;18(2):336-341.

karcinomu plic registrován i v České republice, po selhání předchozí chemoterapie případně chemoimunoterapie, úhrada je možná jen po schválení na paragraf 16. Tato cílená léčba dosahuje frekvence léčebných odpovědí 63,9–68,4 %, časy do progrese onemocnění 10,8 a 20,2 měsíců střední dobu přežití až 17,3 měsíce, v závislosti na přítomnosti či nepřítomnosti předchozí léčby (12, 13).

Mutace genů NRG1 se vyskytuje vzácně u adenokarcinomů plic, častěji u mladých nekuřáků, častěji u žen. V současnosti má schválení cílené léčby FDA preparát zenocutuzumab, což je bispecifická protilátka. V našich podmínkách zatím registrován není a nemá tedy ani schválenou úhradu (15).

Mutace genu ERBB2 (HER 2): Tyto změny se prokazují cca u 2 % nemocných s adenokarcinomy plic, obvykle u mladších nekuřáků, častěji u žen. První zkušenosti byly s podáváním preparátů trastuzumab, pertuzumab, afatinib, lapatinib a neratinib. Významná účinnost byla potvrzena u preparátů ADO – trastuzumab emtanasin a trastuzumab dexrutecan – studie DESTINY Lung (14).

Inzerční mutace na exonu 20 genu EGFR: Jsou zjišťovány u cca 2 % nemocných s adenokarcinomy, předmětem studií jsou v současnosti: amivantanab, mobocertinib, osimertinib a poziotinib. Ve studii CHRYZALIS byla prokázána účinnost amivantanabu – ORR 40%, PFS 8,3 měsíce, medián přežití 22,8 měsíce. Jako účinná se ukazuje být i kombinace amivantanabu s lazertinibem (EGFR + MET bispecifická protilátka + EGFR TKI III. generace).

HER 3 overexprese bývá prokázána u EGFR mutovaných adenokarcinomů až v 80 %, může být jednou z příčin rezistence na běžné inhibitory tyrosinkinázy. Cílený preparátem, který prokazuje účinnost je například patritumumab – deruxtecan.

Pozitivita TROP 2 je nepříznivým prognostickým faktorem u NSCLC, jedním z potenciálně účinných preparátů je satumumab govitecan, dalším datopotamab deruxtecan – studie TROPIO.

Mutace genu STK 11: LKB1 patří k významným inaktivátorům tumor supresorových genů, často se vyskytují souběžně s mutací genu KRAS (52 %). Jako nadějný preparát se ukazuje být bemcentinib, léčebné odpovědi byly patrné i při podávání everolimu.

Závěr

Cílená léčba představuje významný a velmi účinný léčebný směr v terapii převážně nekuřáckých karcinomů plic. Jsme svědky postupně narůstajícího trendu objevování dalších molekulárních cílů a cílených léků zaměřených na produkty těchto onkogenních změn.

Diagnostika molekulárních podtypů karcinomů plic s targetabilními řídícími mutacemi se opírá většinou o diagnostiku pomocí metod NGS či RT-PCR, metody využívající imunohistochemii či metody FISH nemusí být dostatečně spolehlivé. Prvně zmíněné metody jsou nejen spolehlivější, ale jsou schopné i odhalit přítomnost některých komutací, například mutace genů TP 53, které mohou účinky cílené léčby nepříznivě ovlivňovat. Uvedené vyšetřovací metody je smysluplné využívat nejen v době iniciální diagnostiky u neskvamózních a blíže nespecifikovaných plicních karcinomů (NOS), nýbrž i v době relapsu nádorů v průběhu již zavedené cílené terapie, za účelem zjištění markerů rezistence – při zvažování indikace léčby inhibitory vyšších generací. Uvedená vyšetření je navíc možné provádět jak z vzorků tkání, tak z cytologických preparátů, ale i ze vzorků cirkulující nádorové DNA.

LITERATURA

1. NCC Guidelines Version 3. Non Small Cell Lung Cancer; 2022.
2. Modrá kniha České onkologické společnosti. Brno: Masarykův onkologický ústav, 28. aktualizace; 2022.
3. Kazdal D, Hofman V, et al. Fusion – positive non small cell lung cancers Biological principles, clinical practice and diagnostic implications. Genes Chromosomes Cancer. 2022;61:244-260.
4. Selinger ChLI, Li BT, et al. Screening for ROS1 gene rearrangements in Nonb small Cell Lung Cancer Using Immunohistochemistry with FISH Confirmation is an effective method to identify this rare target. Histopathology. 2017;70:402-411. doi: 10 1111/his 13076.
5. Ahn M, Cho BC, et al. Entrectinib in patients with locally advanced or metastatic RO 1 fusion – positive Non small Cell Lung Cancer ISLAC 18th World Conference on Lung Cancer. Japan: Yokohama; 2017:Oct. 15-18.
6. Awad MM, Leonard GC, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with Non small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations in retrospective analysis. Lung Cancer. 2019;133:96-102.
7. Brute G, Ulivi P, et al. Targeting RET- rearranged Non Small Cell Lung Cancer, Future prospects: Lung Cancer. Targets and Therapy. 2019;10: 27-36.
8. Drillon A, Oxnard GR, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion – Positive Non Small Cell Lung Cancer. N.E.J.M. 2020;27(9):813-824.
9. Farago AF, Le LP, et al. Durable Clinical Response to Entrectinib in NTRK-1 Rearragened Non Small Cell Lung Cancer. J.T.O. 2015;10(12):1670-1674.
10. Drillon A, Laetsch TW, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK – fusion positive cancwers in Adults and Children. N.E.J.M. 2018;378:8(22):731-739.
11. Canon J, Rex K, et al. The clinical KRAS (G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. Nature. 2019;575(7):217-224.
12. Hong DS, Fakih MG, et al. KRAS G12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumours. N.E.J.M. 2020; 383,13(suppl. 24):1207-1217.
13. Velnsway R, Mack PC, et al. KRAS G12C-Mutant Non Small Cell Lung Cancer, Biology Developmental Therapeutics and Molecular Testing. The Journal of Molecular Diagnostics. 2021;23(5):508-519.
14. Desai A, Manson SP, et al. Alterations in genes other than EGFR/ALK/ROS1 in Non Small Cell Lung Cancer: Trials and Treatment Options. Cancer Biol. Bat. 2016. doi: 10.2 8092/j. issn.2095-3941.2016.0008.
15. Schren A, Odilsov I, et al. Zenocutunumab, a HER2xHER3 Bispecific Antibody, is effective therapy for tumors driven by NRG1 genes rearregments. Cancer Discovery; May 2022.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.005

Nové diagnostické a léčebné postupy u maligního pleurálního výpotku

Kristián Brat
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno
International Clinical Research Center, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Maligní pleurální výpotek (MPV) se vyskytuje u značné části pacientů s nádorovým onemocněním, preferenčně u některých typů nádorů. Diagnostika MPV se opírá o zobrazovací vyšetření, u většiny pacientů je ale nutná i intervenční metoda (pleurální punkce, biopsie pleury, medicínská torakoskopie nebo video-asistovaná torakoskopie) s odběrem materiálu k cytologickému a/nebo histologickému vyšetření. Management MPV se odvíjí od rozsahu, rychlosti doplňování a míry symptomů pacienta, i od dalších okolností vztahujících se k aktuálnímu stavu pacienta a možnostem protinádorové léčby. U pacientů s rekurentním MPV je z léčebných opatření na prvním místě talková pleurodéza pohrudniční dutiny, na stejné úrovni doporučení se nachází zavedení tunelizovaného hrudníku drénu (IPC). U pacientů se současnou uvězněnou plící („trapped lung") je metodou volby zavedení IPC. V poslední dekádě byl získán velký objem vědeckých poznatků, které lze aplikovat v rutinní klinické praxi. Cílem tohoto přehledového článku je představit aktuální trendy a doporučení v diagnostice a managementu MPV v souladu s aktuálním stavem poznání.

Klíčová slova: maligní pleurální výpotek, pleurodéza, talek, tunelizovaný hrudní drén.

Update on diagnosis and management of malignant pleural effusions

Malignant pleural effusion (MPE) occurs in a significant proportion of patients with malignancy, more frequently in certain types of tumors. Diagnosis of MPE is based on imaging, but in most patients, a pleural intervention is required (thoracentesis, pleural biopsy, medical thoracoscopy or video-assisted thoracoscopy) for cytology and/or histology sampling. Management of MPE depends on the fluid volume, patient's symptoms and reaccumulation rate. Further considerations include patient´s general health condition, life expectancy and anticancer treatment options. In patients with recurrent MPE, talc pleurodesis or insertion of an indwelling pleural catheter (IPC) are recommended, with comparable efficacy and level of scientific evidence. In patients with MPE and „trapped lung", IPC placement is the treatment of choice. In the last decade, an extensive amount of scientific data regarding MPE management has been collected, resulting in improvements in the daily practice. The aim of this review is to present current trends and recommendations in the diagnosis and management of MPE in agreement with the current state of knowledge.

Key words: malignant pleural effusion (MPE), pleurodesis, talc, indwelling pleural catheter (IPC).

Úvod

Maligní pleurální výpotek (MPV) je definován přítomností (maligních) nádorových buněk ve výpotku nebo metastáz na parietální či viscerální pleuře (1). MPV je třetím nejčastějším typem pleurálního výpotku (2) a druhým nejčastějším typem exsudátu (3, 4). MPV se vyskytnou celkově až u 15 % pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním (3, 4). Výskyt MPV se v čase postupně zvyšuje, a očekává se, že tento trend bude pokračovat i nadále s růstem celkové incidence a zároveň se zlepšením prognózy nádorových onemocnění (5).

Prognóza pacientů s MPV není dobrá. Délka přežití dosahuje pouze 5–7 měsíců (dle jiných pramenů do 12 měsíců), v závislosti na různých okolnostech (typ nádorového onemocnění, stadium nemoci, léčebná odpověď, rychlost doplňování výpotku apod.) (3, 5, 6). Většina případů MPV je sekundárních, při metastatickém postižení parietální a/nebo viscerální pleury (6). Současné doporučené postupy nejsou zaměřeny na management MPV u jednotlivých typů nádorových onemocnění, ale na kvalitu

doc. MUDr. Kristián Brat, Ph.D.
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno
Brat.Kristian@fnbrno.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):16-21
Článek přijat redakcí: 8. 1. 2023
Článek přijat k publikaci: 17. 1. 2023

života pacienta, úroveň jeho symptomů a snížení počtu hospitalizací/lékařských návštěv (6).

V posledních letech došlo na poli diagnostiky a managementu MPV ke značným posunům vědeckého poznání, což vyústilo v zavedení nových diagnostických postupů i terapeutických opatření. I přes recentní pokrok v managementu MPV zůstává péče ve své podstatě paliativního charakteru.

Definice méně známých pojmů

Pleurodéza

Pleurodéza je procedura, během které dochází k obliteraci pleurální dutiny, nejčastěji vznikem srůstů. Nejčastějším způsobem navození pleurodézy je aplikace chemické látky (např. talku, doxycyklinu a jiných) (7). Zánikem (obliterací) pleurální dutiny zaniká prostor, ve kterém by mohlo docházet k hromadění výpotku.

Uvězněná plíce („trapped lung")

Tento stav je obvykle důsledkem ztluštění viscerální pleury nebo chronické atelektázy (5). Viscerální pleura může být infiltrována tumorem nebo zesílena chronickým zánětem, plíce je následkem toho neexpandibilní a pleurální prostor je výpotkem vyplněn v podstatě sekundárně (5). Management MPV u současné „trapped lung" vyžaduje odlišné postupy ve srovnání s jinými typy MPV.

Septovaný pleurální výpotek a lokularizace

Lokularizace pleurálního prostoru znamená jeho rozdělení na několik více či méně samostatných oddílů přítomností sept. Vznik septace může být důsledkem působení nádoru v pleurální dutině nebo zánětu. Časná septa jsou tenká a tvořená fibrinem, postupem času ale dochází k jejich organizaci ve vyzrálé fibrokolagenní adheze. Problémem je, že lokula nemusejí spolu komunikovat, a tudíž výpotek nemusí být jednoduše drénovatelný. Přítomnost lokularizace tak mění charakter terapeutických postupů (7).

Tunelizovaný hrudní drén

Jedná se o typ hrudního drénu kalibru 15,5 Frenchů z měkkého silikonu, s částečným podkožním průběhem (tunelizací) bránicím infekci pleurálního prostoru. Tento typ hrudního drénu je určený k ambulantní (domácí) a paliativní léčbě MPV (6).

Diagnostika

Klinické projevy

Klinická symptomatologie pleurálních výpotků je variabilní a zahrnuje jak příznaky přítomnosti samotného výpotku, tak známky přítomnosti nádorového onemocnění. Projevem pleurálního výpotku bývá nejčastěji progredující námahová dušnost, snížená tolerance fyzické zátěže a suchý dráždivý kašel (2). Menší výpotky mohou být zcela asymptomatické (5), a to dokonce v 25 % případů (8). U větších výpotků dominuje klidová dušnost; při objemných pravostranných výpotcích s útlakem mediastina až obraz syndromu nízkého srdečního výdeje, v extrémním případě až šokový stav (2). Úroveň symptomů se odvíjí i od dalších faktorů, jakými jsou rychlost doplňování výpotku a přidružené komorbidity.

Klinické projevy nádorového onemocnění závisejí od konkrétního typu nádoru. Obecně, MPV může provázet jakékoli nádorové onemocnění, s vysokou prevalencí se však vyskytuje u pacientů s maligním mezoteliomem pleury, karcinomem plic, karcinomem prsu, gynekologickými tumory, hematologickou malignitou či karcinomem ledviny (5).

Z nespecifických příznaků nádorových onemocnění bývá často přítomen váhový úbytek a kachektizace (2). Při prorůstání tumoru do hrudní stěny bývá přítomna i bolest, zejména při postižení žeber a parietální pleury (2).

Při fyzikálním vyšetření pacienta zjišťujeme asymetricky oslabené dýchání (při jednostranném fluidotoraxu), zkrácený poklep a oslabený fremitus / bronchofonii (2).

Zobrazovací vyšetření

Zobrazovací metody hrají ústřední roli nejen při stanovení diagnózy, ale i v rámci rozhodovacího procesu stran další léčebné strategie. Skiagram hrudníku ve dvou projekcích je základní zobrazovací metodou; počítačová tomografie (CT) hrudníku a sonografie (USG) hrudníku mají vyšší senzitivitu a přinášejí také aditivní informace např. o origu a rozsahu nádorové nemoci, infiltraci pleury a podobně (6). Pozitronová emisní tomografie (PET) nepřináší informaci o samotném výpotku, ale může detekovat primární tumor či metastatické postižení pleury či jiných nitrohrudních orgánů.

Skiagrafie hrudníku

Jedná se o základní diagnostickou metodu, která má vyšší senzitivitu ve dvou projekcích – zadopřední a boční. Při využití obou projekcí je možné detekovat výpotky od objemu cca 100 ml (2). Skiagrafie hrudníku je zároveň vhodná pro sledování dynamiky fluidotoraxu v čase, odpovědi na podávanou systémovou léčbu či úspěšnosti lokální terapie.

CT hrudníku

Umožňuje získat kvalitní 3D obraz hrudníku a posoudit stav nitrohrudních orgánů (včetně viscerální a parietální pleury), i rozsahu a stavu nádorového onemocnění. CT hrudníku zachytí i malé objemy výpotků (několik desítek ml), diferencuje výraznější ohraničené tekutinové kolekce a umožňuje posoudit denzitu tekutiny (2). Byly vyvinuty i skórovací systémy pro odlišení benigních výpotků od maligního pleurálního mezoteliomu, které mají poměrně vysokou míru senzitivity a specificity (9). Nevýhodou CT vyšetření ve srovnání se sonografií je radiační zátěž a horší dostupnost.

Sonografie hrudníku

USG hrudníku se v poslední dekádě etablovala jako diagnostický standard při provádění jakýchkoli pleurálních intervencí (diagnostických či terapeutických). USG hrudníku má vyšší senzitivitu i specificitu pro záchyt fluidotoraxu ve srovnání se skiagrafií (6). Pomocí ultrazvuku lze detekovat zesílení pleury, přítomnost septace / lokularizace, přítomnost nodularit, prorůstání tumorózních lézí do hrudní stěny, odhadnout charakter a objem tekutiny, a také posoudit expandibilitu plíce po zavedení hrudní drenáže (6). Existuje celá řada vědeckých důkazů, že USG hrudníku snižuje riziko komplikací pleurálních intervencí, např. poranění podbráničních orgánů nebo iatrogenního pneumotoraxu (6). USG hrudníku v reálném čase by tak měla být nedílnou součástí každé pleurální intervence.

PET

PET vyšetření samo o sobě pleurální výpotek neodhalí, může být pojato podezření na me-

tastázy na pleuře. Mnohem větší význam má PET/CT nebo PET kombinovaná s magnetickou rezonancí (PET/MR). Pro PET/CT hrudníku byly vyvinuty i prediktivní modely pro odlišení benigního a maligního výpotku, s poměrně dobrou senzitivitou (88 %) a specificitou (91 %) (10).

Invazivní pleurální metody

Pleurální punkce (torakocentéza) a analýza pleurálního výpotku

Pleurální punkce je základní invazivní diagnostickou metodou pro záchyt MPV. Aspirovaná tekutina je podrobena zejména biochemickému a cytologickému rozboru.

Biochemické charakteristiky MPV odpovídají nejčastěji exsudátům, i MPV ale může být charakterizován jako transudát (6). Vyšší pravděpodobnost záchytu maligních buněk je popisován u výpotků se zvýšenou hodnotou laktátdehydrogenázy (LD) (10). Žádné dostupné biochemické markery v současnosti (z výpotku ani séra) nejsou dostatečně senzitivní ani specifické na to, aby spolehlivě předpovídali přítomnost MPV (6). I proto je diagnostika založená na cytologickém vyšetření a/nebo histologizaci.

Cytologické vyšetření výpotku má vysokou specificitu, ale poměrně nízkou senzitivitu. Závisí na řadě faktorů, zejména na typu nádoru, nádorové „náloži", kvalitě vzorku, a dalších (5). Senzitivita cytologie pleurálního výpotku se liší pro různé typy tumorů, obvykle je v rozsahu 49–91 %, vyšší je u adenokarcinomů (70–95 %), nejvyšší u karcinomu ovarií (95 %), nejnižší pak u mezoteliomu pleury (0–30 %) (5, 6). Opakované cytologické vyšetření ze dvou separátních vzorků zvyšuje diagnostický záchyt, další (třetí a následné) cytologické rozbory již senzitivitu dál nezvyšují (5). Jistý význam má také cytoblok, který mírně zvyšuje senzitivitu vyšetření (6).

Biopsie pleury

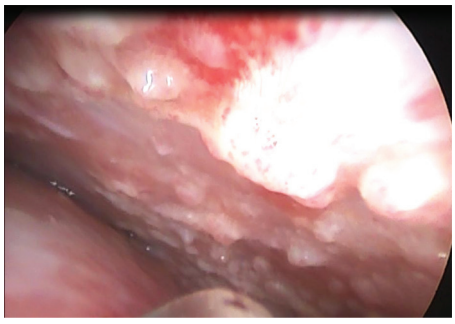
Biopsie pleury pomocí bioptické jehly má vyšší senzitivitu ve srovnání s klasickým cytologickým vyšetřením výpotku, ale má význam zejména v případech, kdy je prováděna pod USG či CT navigací. Necílená („blinded") biopsie pleury má záchyt maligní tkáně jen ve 40 % případů, zatímco cílená biopsie vykazuje senzitivitu až 87 % při použití CT a 70–94 % při použití USG navigace (6, 12). Navíc, navigace ultrazvukem či pomocí CT oproti „blinded" biopsii snižuje míru výskytu komplikací (krvácení či pneumotoraxu) (6).

Pleuroskopie

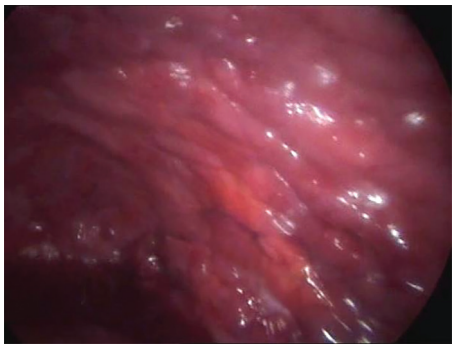
Pleuroskopie nebo medicínská torakoskopie (MT) je miniinvazivní endoskopická metoda, během které je prováděna aspekce pleurální dutiny pod vizuální kontrolou. MT je nejčastěji prováděna v analgosedaci, alternativou je chirurgická video-asistovaná torakoskopie (VATS), která je ale prováděna v celkové anestezii, v selektivní intubaci a ventilaci na jednu plíci (6). MT má senzitivitu až 92 %; v případě podezření na mezoteliom pleury je preferovanou metodou před běžným cytologickým vyšetřením výpotku (13).

Pleuroskopie umožňuje nejen odběr množství vzorků na histologické vyšetření, ale i rozrušení srůstů a aplikaci práškového talku („talc poudrage") s cílem navození obliterace pleurální dutiny. Obrázky 1–5 zobrazují pleuroskopické a skiagrafické nálezy pacientů vyšetřených na Klinice nemocí plicních a TBC FN Brno (**Obrázek 1, 2, 3, 4, 5**).

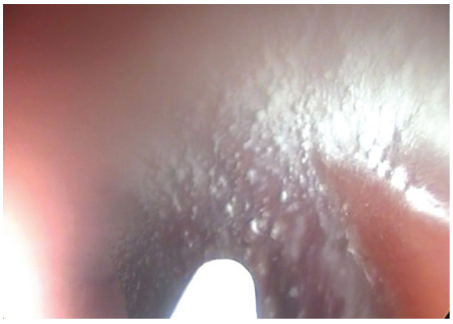
Obr. 1. *Maligní noduly na parietální pleuře z torakoskopického pohledu (při medicínské torakoskopii), histologicky se jednalo o metastázy skvamózního karcinomu plic. Obrázek je z vlastního archivu autora*



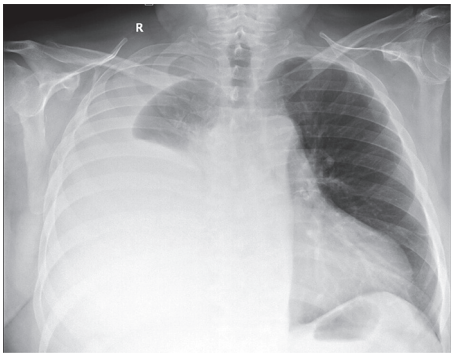
Obr. 2. *Endoskopický pohled do pravé pohrudniční dutiny u pacienta s primárním T-lymfoblastickým lymfomem pleury. Parietální pleura je kompletně infiltrována masivními nádorovými hmotami. Vlevo dole je reziduum hemoragického výpotku. Obrázek je z vlastního archivu autora*



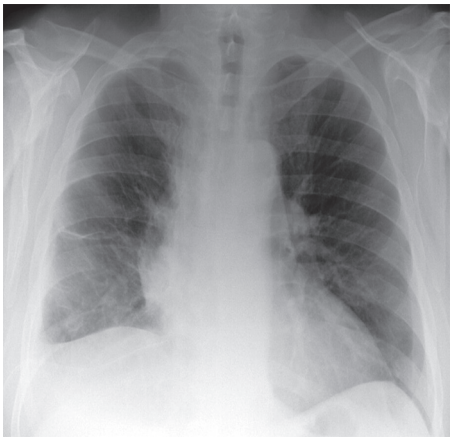
Obr. 3. *Endoskopický pohled při práškové talkáži pleurální dutiny. Dole je konec plastové hadičky, přes kterou se talek rozprašuje/aplikuje. Obrázek je z vlastního archivu autora*



Obr. 4. *Zadopřední skiagram hrudníku pacienta s masivním pravostranným pleurálním výpotkem, přítomen přesun mediastinálních struktur. Při endoskopickém výkonu bylo evakuováno 5 300 ml hemoragického MPV. Endoskopický obraz prokázal difuzní infiltraci parietální pleury (viz obrázek 2), histologicky se jednalo o primární T-lymfoblastický lymfom pleury. Výkon byl ukončen aplikací 6g sterilního práškového talku (viz obrázek 3)*



Obr. 5. *Zadopřední skiagram hrudníku téhož pacienta s odstupem 1 měsíce. Talkáž (a obliterace) pleurální dutiny byla úspěšná, k recidivě výpotku již nedošlo*



Terapeutické možnosti

Asymptomatický MPV

Asymptomatické MPV malého rozsahu/objemu jsou častým vedlejším/incidentálním nálezem u pacientů s primárními či sekundárními nitrohrudními malignitami v rámci

častých zobrazovacích vyšetření v průběhu onkologické léčby či následné dispenzarizace. U značné části pacientů s drobným MPV není potřeba provádět žádné speciální terapeutické zákroky, zejména v případech, kdy pacienti vykazují dobrou léčebnou odpověď v rámci terapie primárního (onkologického) onemocnění. Pleurální intervenci neindikujeme ani u pacientů s malým MPV a krátkou předpokládanou dobou přežití (4). Pro prognózu vlastního nádorového onemocnění však platí, že i přítomnost malého MPV je asociována s horší prognózou pacienta (14).

Terapeutická pleurální punkce a drenáž hrudníku

Pleurální punkce je u MPV obvykle prvním a základním terapeutickým krokem z okruhu intervenčních výkonů. Umožňuje následné zhodnocení několika důležitých okolností, zejména rychlosti doplňování výpotku v čase, úlevy od symptomů a expandibilitu plíce. V některých případech může být jednorázová pleurální punkce dostatečnou pro zvládnutí MPV, především u pacientů čekajících na zahájení protinádorové léčby.

Úleva od symptomů v souladu s preferencemi pacienta je primárním cílem našich léčebných snah. Studie PLEASE prokázala, že velkoobjemová pleurální punkce a/nebo drenáž hrudníku vede ke zmírnění symptomů a zlepšení tolerance zátěže u velké většiny pacientů s expandibilní plící, ale i s „trapped lung“ (15). Vliv drenáže hrudníku na plicní funkce (spirometrické parametry) a krevní plyny je minimální, proto by tyto ukazatele neměly být považovány za kritéria úspěšné léčby (15).

Míra a rychlost doplňování výpotku závisí na řadě faktorů a je důležitá pro volbu definitivní intervence. Platí pravidlo, že u většiny pacientů s MPV dojde k reakumulaci výpotku, což vyžaduje další intervenční procedury ze strany ošetřujícího personálu. Rizikovými faktory pro rekurenci/reakumulaci MPV jsou vyšší hodnoty LD ve výpotku, větší objem výpotku, větší objem vydrénované tekutiny a pozitivní cytologie (záchyt maligních buněk) výpotku, zatímco negativní cytologie je asociována s nižším rizikem rekurence MPV (16).

Posouzení expandibility plíce po velkoobjemové pleurální punkci je důležité pro vyloučení „trapped lung“, jelikož mění následný terapeutický algoritmus (5, 6). Na přítomnost „trapped lung“ upozorňují: bolest na hrudi a zhoršení dušnosti v průběhu pleurální punkce, vznik pneumotoraxu *ex vacuo* po pleurální punkci a přítomnost ztluštění viscerální pleury na kontrolním skiagramu hrudníku po punkci (5). V zahraničí se na některých pracovištích provádí i pleurální manometrie, kdy se v průběhu pleurální punkce měří intrapleurální tlak a elastance, výsledky různých prací na toto téma jsou ale rozporuplné a na rutinním používání pleurální manometrie v běžné klinické praxi zatím není dostatečná shoda napříč odbornou veřejností (5).

Pleurodéza

Úspěšná pleurodéza může být definitivním řešením MPV, proto se u ni pokoušíme u většiny pacientů s reakumulujícím MPV.

medela
THE SCIENCE OF CARE™

Bezpečnější péče a rychlejší zotavení

- Thopaz+ posouvá drenáž hrudníku na novou úroveň péče
- Objektivní digitální monitorování tlaku, odváděné tekutiny a úniku vzduchu
- Snadné ovládání a manipulace, lehký, přenosný





DN FORMED BRNO s.r.o.
www.dnformed.cz

Nejčastěji volíme chemickou pleurodézu, ale lze zvážit i chirurgickou, především u pacientů s mezoteliomem pleury (5). Chemickou cestou – podáním sklerotizující látky – dosahujeme obliteraci pleurálního prostoru. Předpokladem úspěšné pleurodézy je expandibilita plíce prokázaná při předchozí pleurální punkci a kontrolním zobrazovacím vyšetřením (skiagramem nebo sonograficky) po výkonu.

Z chemických látek je vůbec nejúčinnějším agens talek (6). Sterilní talek lze aplikovat do pleurální dutiny formou suspenze (cestou hrudního drénu) nebo v práškové formě (torakoskopicky při MT nebo VATS výkonu). Otázka účinnosti obou typů podání byla řešena v celé řadě studií, závěrem získaných poznatků je, že prášková talkáž pleurální dutiny je mírně účinnější, ale zatížena signifikantně vyšším rizikem respiračních komplikací (17, 18).

Co se týče dalších otázek kolem talkáže pleurální dutiny, dlouhou dobu se tradovalo, že nesteroidní antiflogistika (NSAIDs) se nemají po talkáži podávat, aby nebyla snížena účinnost procedury. V roce 2018 byly publikovány výsledky studie TIME1, která zkoumala vliv dvou druhů analgetické léčby (opiátů versus NSAIDs) na úspěšnost talkové pleurodézy (19). Autoři práce prokázali, že NSAIDs nemají žádný vliv na efektivitu talkové pleurodézy (19).

Další zajímavou otázkou je, zda u lokalizovaného MPV má význam podávat intrapleurální fibrinolytika před talkovou pleurodézou (v zájmu zvýšení pravděpodobnosti úspěchu pleurodézy). Žádná z provedených studií však neprokázala pozitivní efekt a tento postup není doporučen (6).

Z dalších sklerotizujících látek mají potenciál navodit pleurodézu dusičnan stříbrný, koncentrovaný iodpovidon, doxycyklin nebo bleomycin. Žádná z těchto látek však nedosahuje účinnosti talkové pleurodézy, která si tak ponechává pozici metody první volby (5).

Mechanická pleurodéza je vyhrazena pro pacienty ve velmi dobrém celkovém stavu, pleurektomie je výhodná u pacientů s mezoteliomem pleury, její účinnost je však srovnatelná s talkovou pleurodézou za cenu vyšších nákladů a vyššího rizika postprocedurálních komplikací, není proto před talkáží preferována (5).

Tunelizovaný hrudní drén (IPC)

Tunelizovaný hrudní drén („indwelling pleural catheter" – IPC) je na našem území relativní novinkou, a to navzdory tomu, že ve Spojených státech byl Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) schválen k použití již v roce 1997. Srovnání účinnosti léčby MPV pomocí IPC a talkové pleurodézy bylo předmětem celé řady prací, včetně randomizovaných studií. V australské studii AMPLE strávili pacienti léčení IPC v nemocnici o 2 dny méně než pacienti léčení talkáží pleury, navíc stav pacientů v rameni s talkáží vyžadoval o 18 % vyšší počet druhotných intervencí (20). Ve studii ale nebyl pozorován žádný rozdíl v míře dušnosti a kvalitě života (20). Nejnovější verze doporučených postupů americké hrudní společnosti (ATS) pro management MPV dává IPC a talkovou pleurodézu na stejnou úroveň doporučení u symptomatických pacientů s expandibilní plící (4).

Důležitou otázkou ve vztahu k IPC je, jak často si má pacient (nebo jeho pečující osoba) odsávat pleurální výpotek přes IPC. Ve studii ASAP nebyl prokázán rozdíl v četnosti autopleurodézy v rameni s agresivním odsáváním výpotku (denně) a v rameni s odsáváním výpotku obden (21). Ve studii AMPLE-2 nebyl pozorován rozdíl v úrovni symptomů při srovnání ramen pacientů s každodenním odsáváním a s odsáváním MPV dle potřeby (22). V rameni s každodenní drenáží ale byl trend ke zlepšení kvality života a k častější autopleurodéze (22).

Komplikace spojené s IPC zahrnují obturaci nebo dislokaci drénu, pleurální infekci, implantační metastázy v kanálu drénu a zalomení drénu (6). Zatímco se implantační metastázy vyskytují v méně než 1 % případů, ostatní komplikace byly popisovány s četností 5–10 % (6). Co se týče infekce, ve většině případů ji lze zvládnout antibiotickou kúrou a extrakce IPC drénu není potřebná (23). Při obturaci IPC či vzniku lokularizace v jeho okolí je doporučeno intrapleurální podání fibrinolytik (alteplázy nebo urokinázy) (24). Pokud dojde k zalomení drénu, je doporučeno retinovaný kus drénu ponechat na místě (25).

Kombinovaná léčba (IPC + pleurodéza)

V posledních letech se vynořila otázka, zda podání talkové suspenze přes IPC nevede k vyšší pravděpodobnosti pleurodézy. Ta byla následně zodpovězena v britské studii IPC-PLUS, kdy podání talkové suspenze skrz IPC vedlo k signifikantně vyšší míře pleurodézy ve srovnání s placebem, přičemž nebyl pozorován žádný rozdíl ve výskytu komplikací/nežádoucích účinků (26).

Léčba „trapped lung"

Terapie tohoto stavu je problematická. Dekortikace a intrapleurální fibrinolytická léčba jsou indikovány raritně; pleuroperitoneální shunt se již v dnešní době nepoužívá (6). Léčbou volby je zavedení IPC, který vede k redukci/kontrole symptomů až u 94 % pacientů (6).

Prognóza pacienta

Pro odhad prognózy pacienta s MPV lze použít individuální parametry (např. pH výpotku, LD ve výpotku, krvavé zbarvení MPV u karcinomu plic), za účelem zlepšení prognostických vlastností ale bylo vyvinuto několik multikomponentních skórovacích systémů. Ve světě jsou nejvíce užívané zejména dva z nich – LENT skóre a skórovací systém PROMISE (27, 28).

Skóre LENT je relativně jednoduchý skórovací systém, který byl vyvinut a validován na datech několik nezávislých kohort pacientů s MPV (27).

Skóre LENT zahrnuje čtyři parametry – hodnotu laktátdehydrogenázy (LD) ve výpotku, ECOG performance status (PS), poměr neutrofilů a lymfocytů v periferní krvi („neutrophil-to-lymphocyte ratio") a origo (typ) nádoru (**Tabulka 1**) (27).

LENT skóre umožňuje provést rámcový odhad prognózy pacienta s MPV, což má význam zejména při zvažování další léčebné strategie.

Složitějším systémem je skóre PROMISE, které zahrnuje sedm až osm proměnných: chemoterapie, radioterapie, hemoglobin, počet bílých krvinek, C-reaktivní protein, výkonnostní stav ECOG PS, typ nádoru, a navíc „nepovinná" hodnota tkáňového inhibitoru metaloproteináz 1 (TIMP1) v pleurální tekutině. Dle dostupnosti údaje o hodnotě TIMP1 se kalkuluje buď klinické nebo biologické skóre PROMISE. Výsledná hodnota skóre stratifikuje pacienty na základě rizika 3měsíční mortality do jedné ze čtyř skupin (A < 25 %, B 25–50 %, C 50–75 % a D ≥ 75 %) (28).

Skóre PROMISE vykazuje lepší prognostické vlastnosti (hodnota c-statistiky 0,90–0,91) než skóre LENT (0,62), jeho použití v běžné klinické praxi je však limitováno větší složitostí výpočtu (6).

Tab. 1. *Kalkulace skóre LENT*

Skóre LENT – nástroj k odhadu prognózy pacienta s MPV		
Parametr	**Hodnota**	**Skóre**
LD v pleurálním výpotku	< 25 µkat/l > 25 µkat/l	0 1
ECOG PS	0 1 2 3–4	0 1 2 3
NLR	< 9 > 9	0 1
Typ tumoru	Mezoteliom, hematologická malignita Karcinom prsu, gynekologický nádor, karcinom ledviny Karcinom plic, jiný nádor	0 1 2
Celkové skóre	**Třída rizika**	**Medián přežití**
0–1	Nízké	319 dnů
2–4	Střední	130 dnů
5–7	Vysoké	44 dnů

LD – laktátdehydrogenáza; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; PS – performance status; MPV – maligní pleurální výpotek; NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio; µkat/l – mikrokatal na litr

Závěr

Maligní pleurální výpotek se vyskytne u podstatného procenta pacientů s malignitami, preferenčně u karcinomu plic, prsu, mezoteliomu pleury či gynekologických tumorů. Výskyt MPV zhoršuje prognózu pacienta a přináší obtěžující klinické symptomy. V rámci diagnostiky často potřebujeme invazivní metodu, stále větší význam získává medicínská torakoskopie. V terapii rekurentních výpotků využíváme talkovou pleurodézu nebo IPC.

Současný výzkum se zaměřuje na zlepšení možností neinvazivní diagnostiky a na nasazení nových terapeutických možností, které by ovlivňovaly nejen symptomy, ale také prognózu pacienta.

LITERATURA

1. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al. BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax. 2010;65 Suppl 2:ii32-40.
2. Brat K, Tomíšková M. Pleurální výpotek. In: Skřičková J, Kolek V. Základy moderní pneumoonkologie. Praha: Maxdorf; 2017.
3. Kulandaisamy PC, Kulandaisamy S, Kramer D, et al. Malignant Pleural Effusions – A Review of Current Guidelines and Practices. J Clin Med. 2021;10(23):5535.
4. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, et al. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(7):839-849.
5. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. Eur Respir J. 2018;52(1):1800349.
6. Jacobs B, Sheikh G, Youness HA, et al. Diagnosis and Management of Malignant Pleural Effusion: A Decade in Review. Diagnostics (Basel). 2022;12(4):1016.
7. Brat K, Čundrle I. Diagnostika a léčba septovaných pleurálních výpotků. Stud Pneumol Phthiseol. 2017;77(4):160-168.
8. Roh J, Ahn HY, Kim I, et al. Clinical course of asymptomatic malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer patients: A multicenter retrospective study. Medicine. 2021;100:e25748.
9. Porcel JM, Pardina M, Bielsa S, et al. Derivation and validation of a CT scan scoring system for discriminating malignant from benign pleural effusions. Chest 2015;147(2):513-519.
10. Lu P, Sun Y, Liang B, et al. Derivation and validation of a 18F-FDG PET/CT scoring model to predict malignant pleural effusion. Nucl Med Commun. 2022;43(2):177-185.
11. Arnold DT, De Fonseka D, Perry S, et al. Investigating unilateral pleural effusions: the role of cytology. Eur Respir J. 2018;52(5):1801254.
12. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;361(9366):1326-1330.
13. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J. 2020;55(6):1900953.
14. Porcel JM, Gasol A, Bielsa S, et al. Clinical features and survival of lung cancer patients with pleural effusions. Respirology. 2015;20(4):654-659.
15. Murugananandan S, Azzopardi M, Thomas R, et al. The Pleural Effusion And Symptom Evaluation (PLEASE) study of breathlessness in patients with a symptomatic pleural effusion. Eur Respir J. 2020;55(5):1900980.
16. Grosu HB, Molina S, Casal R, et al. Risk factors for pleural effusion recurrence in patients with malignancy. Respirology. 2019;24(1):76-82.
17. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;29:829-838.
18. Mummadi S, Kumbam A, Hahn PY. Malignant pleural effusions and the role of talc poudrage and talc slurry: a systematic review and meta-analysis. F1000Res. 2014;3 254.
19. Thethi I, Ramirez S, Shen W, et al. Effect of chest tube size on pleurodesis efficacy in malignant pleural effusion: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Thorac Dis. 2018;10(1):355-362.
20. Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, et al. Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days in Patients With Malignant Pleural Effusion: The AMPLE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(19):1903-1912.
21. Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L. Randomized Trial of Pleural Fluid Drainage Frequency in Patients with Malignant Pleural Effusions. The ASAP Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(8):1050-1057.
22. Murugananandan S, Azzopardi M, Fitzgerald DB. Aggressive versus symptom-guided drainage of malignant pleural effusion via indwelling pleural catheters (AMPLE-2): an open-label randomised trial. Lancet Respir Med. 2018;6(9):671-680.
23. Sundaralingam A, Bedawi EO, Harriss EK, et al. The Frequency, Risk Factors, and Management of Complications From Pleural Procedures. Chest. 2022;161(5):1407-1425.
24. Gilbert CR, Wahidi MM, Light RW, et al. Interventional Pulmonary Outcomes Group. Management of Indwelling Tunneled Pleural Catheters: A Modified Delphi Consensus Statement. Chest. 2020;158(5):2221-2228.
25. Matus I, Colt H. Pleural Catheter Fracture During IPC Removal: An Under-reported Complication. J Bronchology Interv Pulmonol. 2021;28(1):e1-e3.
26. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ. Outpatient Talc Administration by Indwelling Pleural Catheter for Malignant Effusion. N Engl J Med. 2018;378(14):1313-1322.
27. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. Thorax. 2014;69(12):1098-1104.
28. Psallidas I, Kanellakis NI, Gerry S, et al. Development and validation of response markers to predict survival and pleurodesis success in patients with malignant pleural effusion (PROMISE): a multicohort analysis. Lancet Oncol. 2018;19(7):930-939.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.006

Zkušenosti s léčbou karcinomu plic z reálné klinické praxe – poznatky z registrů TULUNG a LUCAS

Ondřej Venclíček
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, LF MU a FN Brno

Pneumoonkologické registry TULUNG a LUCAS jsou databáze, které slouží ke sběru, uchovávání, analýze, interpretaci a publikaci dat pacientů s plicním karcinomem. Registr TULUNG byl ukončen na konci března 2022, registr LUCAS stále běží. Do obou projektů se zapojila pneumoonkologická centra z celé ČR. Data získaná z registrů jsou cenným zdrojem informací pro klinickou praxi.

Klíčová slova: plicní karcinom, klinický registr, TULUNG, LUCAS.

Experience with the treatment of lung cancer from real clinical practice – findings from registries TULUNG and LUCAS

The TULUNG and LUCAS pneumooncology registries are databases used to store, analyze, interpret and publish data from patients with lung cancer. The TULUNG registry was terminated at the end of March 2022, the LUCAS registry is ongoing. Pneumooncology centers from all over the Czech Republic participated in both projects. The data gained from the registries are a valuable source of information for clinical practice.

Key words: lung cancer, clinical registry, TULUNG, LUCAS.

Úvod

Onkologický registr je možné definovat jako organizaci, jejímž účelem je systematický sběr, uchovávání, analýza, interpretace a publikace dat, získaných od pacientů s nádorovým onemocněním (1). Klinické registry TULUNG a LUCAS se zabývají sběrem a zpracováním dat pacientů s plicním karcinomem. Z obou registrů vzešla řada publikací, které mají potenciální vliv na klinickou praxi.

Registr TULUNG

Registr TULUNG je společný projekt České pneumologické a ftizeologické společnosti, České onkologické společnosti a Institutu biostatistiky a analýz (IBA), který odstartoval v roce 2011 a byl ukončen roku 2022. Jedná se o neintervenční, poregistrační databázi zaměřenou na sběr epidemiologických dat pacientů s diagnózou nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) léčených nákladnou léčbou. Do projektu bylo zapojeno 10 pneumoonkologických center napříč ČR. Primárním cílem registru TULUNG bylo sledování celkového počtu pacientů léčených nákladnou centrovou onkologickou terapií, např. bevacizumabem, erlotinibem, gefitinibem, pemetrexedem, afatinibem, či nintedanibem, dále hodnocení efektivity léčby a použitých léčebných režimů a hodnocení bezpečnosti uvedených léčiv, vázaných na přesnou morfologickou/molekulárně-genetickou diagnostiku (2). Z designu registru je patrný značný potenciální dopad na klinickou praxi. Umožňuje totiž srovnání průběhu terapie v rámci selektované studiové populace s reálnou populací pacientů s NSCLC.

Mezi první publikační výstupy z registru, které se zabývají nákladnou léčbou v reálné klinické praxi, patří článek Špeldy et al. v časopisu Klinická Onkologie z roku 2012, který konstatuje rozdíly mezi selektovanou studiovou populací a populací pacientů s NSCLC léčených v reálné klinické praxi např. v hodnocení nežádoucích účinků, které jsou hodnocené poměrně striktně v rámci klinických studií a v klinické praxi se zaznamenávají většinou až jako závažnější. Obecně mohou být rozdíly mezi výsledky analýzy dat z TULUNGu a dat z randomizovaných studií způsobeny „selection bias" v obou případech (3).

Publikace Skřičkové et al. v časopisu Onkologie z roku 2012 se zabývá používáním nákladné léčby v 1. linii léčby pokročilého NSCLC a uvádí, že bez problémů je nasazován

MUDr. Ondřej Venclíček
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno
Venclicek.Ondrej@fnbrno.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):22-25
Článek přijat redakcí: 31. 12. 2022
Článek přijat k publikaci: 11. 1. 2023



Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pembrolizumabum 100 mg. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu-histidinu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován k léčbě: 1. v monoterapii dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2.v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci ; 3. v monoterapii v první linii metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (TPS) ≥50 % bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 4. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 5. v kombinaci s karboplatinou a (nab)paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 6. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥1 %, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 7. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 8. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 9. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10; 10. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluouracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1; 11. v monoterapii u recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 50 %, a kteří podstupují nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu; 12. u dospělých v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC); 13. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 14. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem rekurence po nefrektomii, nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 15. Nádory MSI-H/dMMR. *Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělé s MSI-H nebo dMMR CRC*: - v první linii metastazujícího CRC, - po předchozí kombinované léčbě založené na fluorpyrimidinu u neresekovatelného nebo metastazujícího CRC; *Nádory kromě CRC, v monoterapii k léčbě následujících MSI-H nebo dMMR nádorů u dospělých s*: - pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, - neresekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 16. v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny a fluoropyrimidinu v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem jícnu nebo HER-2 negativním adenokarcinomem gastroezofageální junkce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10; 17. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě u dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triple-negativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 18. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního neresekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 19. v kombinaci s lenvatinibem u pokročilého nebo rekurentního endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby terapií obsahující platinu v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na chirurgický zákrok nebo ozařování; 20. v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1. **Dávkování a způsob podání**: Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u pediatrických pacientů ve věku od 3 let výše s cHL nebo pacientů od 12 let výše s melanomem je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (bw - *bodyweight*) (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny. Dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progrese nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienty s počátečními známkami progrese nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progrese nepotvrdí. K adjuvantní léčbě melanomu a renálního karcinomu se KEYTRUDA má podávat do recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až jednoho roku. Dávkování přípravků v kombinaci s pembrolizumabem viz SmPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku, aby se minimalizovalo riziko falešně negativních nebo falešně pozitivních stanovení. . Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií má být používán s opatrností u pacientů ve věku ≥ 75 let po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu/rizika. ***Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:*** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly nežádoucí účinky související s imunitou, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakékoli imunitně zprostředkované nežádoucí toxicitě stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substitucí. Pembrolizumab může být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepší na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplataci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, hypertyreóza, snížení chuti k jídlu, hyponatremie, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, muskuloskeletální bolest, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST a kreatininu v krvi; Časté (≥ 1/100 až < 1/10): pneumonie, lymfopenie, febrilní neutropenie, leukopenie, reakce spojená s infúzí, hypofyzitida, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalemie, hypokalcemie, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, myozitida, artritida, tendosynovitida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, edém, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilirubinu v krvi. Udána vždy nejvyšší frekvence výskytu, pro podrobnější informace o výskytu při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií či axitinibem viz SPC přípravku. Pokud se používá v kombinaci s lenvatinibem, mají se jedno nebo obě léčiva vysadit dle potřeby. Lenvatinib má být dočasně vysazen, jeho dávka snížena nebo trvale vysazen v souladu s pokyny uvedenými v SmPC lenvatinibu pro kombinaci s pembrolizumabem. Pro přípravek KEYTRUDA se žádné snížení dávky nedoporučuje. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8°C). **Balení:** Jedna injekční lahvička 10ml se 4 ml koncentrátu pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. Kontaktní e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 14. 10. 2022. RCN 000023442-CZ. Způsob výdeje: Vázán na lékařský předpis. Způsob úhrady: Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,3,4,5,8,10,* od 1.9.2022 indikace 15., pouze MSI-H/DMMR metastazující CRC v 1. linii - viz www.sukl.cz).

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

*Všimněte si, prosím, změny v Souhrnu údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC LP KEYTRUDA®, www.sukl.cz.

MSD ONCOLOGY

Copyright © 2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA a přidružené společnosti. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika, IČ: 028462564
Tel.: +420 277 050 000, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.MSD.cz
CZ-KEY-00673 (10.0), datum vytvoření materiálu - říjen 2022

pemetrexed, jehož zahájení je podmíněno pouze morfologickou diagnostikou. Složitější byla situace v případě gefitinibu, kdy pro zahájení léčby bylo třeba prokázat pozitivitu EGFR, jehož vyšetření kladlo nároky na mezioborovou spolupráci pneumolog-bronchol-og-patolog-molekulární genetik. Bevacizumab byl náročný jiným způsobem. Léčba nebyla hrazena z rozpočtu pro „centrové léky", ale přímo z paušálu pracoviště, což ho činilo méně atraktivním z finančního hlediska (4). Tyto a podobné publikace dláždily cestu k dnešnímu stavu mezioborové spolupráce, kdy základní prediktivní markery provádí řada pracovišť již reflexivně.

Mezi publikačními výstupy je na stránkách registru uvedená např. i práce Fialy et al., z roku 2013, publikovaná v časopisu Neoplasma (IF 3,409) „Skin rash as useful marker of erlotinib efficacy in NSCLC and its impact on clinical practice". Autoři v ní potvrzují pro klinickou praxi užitečný fakt, že kožní vyrážka, která se často objevuje jako vedlejší efekt léčby erlotinibem, je spojena s dobrým efektem léčby NSCLC (5).

Brat et al. v roce 2020 publikoval v časopise Thoracic Cancer (IF 3,223) článek „Real-life effectiveness of first-line anticancer treatments in stage IIIB/IV NSCLC patients: Data from the Czech TULUNG Registry", který sleduje právě již zmíněné rozdíly mezi efektivitou léčby v rámci selektované studiové populace a pacienty v reálné praxi – 2157 pacientů v registru TULUNG. Publikace konstatuje lepší efektivitu sledovaných režimů léčby v reálné klinické praxi, než jaké bylo dosaženo v rámci studií. Za zvýhodňující parametry označuje lepší performance status, nižší věk, ženské pohlaví a výskyt nežádoucích účinků (6).

Délka trvání registru umožnila i srovnání přežívání za určitá delší časová období. Bratová et al. v časopise In Vivo (IF 2,406) v roce 2020 publikovali článek „Non-small Cell Lung Cancer as a Chronic Disease – A Prospective Study from the Czech TULUNG Registry", ve kterém porovnává dvouleté přežívání pacientů s pokročilým NSCLC v letech 2011–2012 a 2015–2016. Dle výsledků práce došlo v porovnávaných obdobích ke zdvojnásobení pravděpodobnosti dvouletého přežití (7).

Data z registru přinášejí i silné argumenty pro jednání s plátci péče. Např. Pešek et al. „Výsledky léčby krizotinibem v léčbě nemalobuněčného ALK pozitivního karcinomu plic v České republice". Závěr článku, publikovaného v roce 2018 v časopisu Klinická onkologie konstatuje, že „cílená léčba krizotinibem u nemocných s pokročilými ALK pozitivními NSCLC je dobře snášena a přináší prokazatelný benefit. Zatímco mezinárodní doporučení odborných společností navrhují tuto léčbu podávat již v 1. linii, v České republice je ještě stále hrazena ve 2. a vyšších liniích, třebaže je dle výsledku klinických studií účinnější i méně toxická než obvyklá chemoterapie" (8).

Z registru TULUNG vzešlo více než 20 publikací a množství konferenčních příspěvků, které není v rámci tohoto textu možné zmínit všechny, uvádím proto dva recentní články s výstupy z registru z roku 2021.

Článek „Prognostic Role for CYFRA 21-1 in Patients With Advanced-stage NSCLC Treated With Bevacizumab Plus Chemotherapy" Svatoně et al., publikovaný v časopise Anticancer Research (IF 2,435) navrhuje využití onkomarkeru CYFRA jakožto prognostického markeru pro celkové a bezpříznakové přežití pacientů s pokročilým NSCLC léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií (9). Práce téhož autora v časopise Journal of Cancer (IF 4,478) „Laboratory Parameters are Possible Prognostic Markers in Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Bevacizumab plus Chemotherapy" poukazuje na možnost využití prediktivní hodnoty některých běžných laboratorních parametrů, např. hodnot LDH a sodíku, při léčbě kombinací bevacizumabu a chemoterapie (10).

Registr LUCAS

Pneumoonkologický registr LUCAS (LUng CAncer focuS) je společným projektem České pneumologické a ftizeologické společnosti, České lékařské společnosti, provozovatelem jsou společnosti OAKS a IBA. Do projektu je aktuálně zapojeno 9 center napříč ČR, byl zahájen 1. června 2018 a je stále aktivní. Základní ambicí registru je sběr dat všech pacientů s plicním karcinomem bez další selekce, poskytnutí uceleného obrazu o této populaci a prospektivní mapování komplexní cesty pacienta od diagnostického procesu. Data z registru pak mohou pomoci k optimalizaci celého procesu průchodu pacienta reálnou klinickou praxí. K březnu 2022 obsahoval registr data 4 750 pacientů s plicním karcinomem (11).

Dlouhodobý cíl registru, tj. zmapování celého procesu péče o pacienta s plicním karcinomem a následná implementace poznatků do klinické praxe, je stále v běhu. Registr sleduje velké množství parametrů od anamnestických údajů, poznatků z klinických vyšetření, informacích o výsledcích laboratorních, zobrazovacích a diagnostických vyšetření přes údaje o léčbě, jejím efektu a nežádoucích účincích až po informace o úmrtí pacienta.

Vzhledem k tomu, že registr LUCAS je aktivní kratší dobu, je počet publikačních výstupů zatím nižší než z registru TULUNG. Díky množství pacientů a sledovaných parametrů je možné nahlížet na populaci pacientů s plicním karcinomem z mnoha úhlů pohledu a hledat různé souvislosti, takže registr nabízí značný publikační potenciál a případné začlenění získaných poznatků do klinické praxe. Důležitým momentem je také možnost exportu údajů o konkrétních léčebných modalitách pro potřeby jednání s plátci péče.

Prvním publikačním výstupem z registru LUCAS v časopise s IF byla práce Venclíčka et al., otištěná v roce 2021 v Anticancer Research „Lung Cancer in Non-smokers in Czech Republic: Data from LUCAS Lung Cancer Clinical Registry". Analýza dat od 2 439 pacientů s NSCLC z registru LUCAS ukázala mimo jiné i to, že nekuřáci jsou diagnostikováni v pozdější fázi onemocnění než kuřáci. Pro praxi se tedy nabízí myšlenka, že na rozdíl od kuřáků nepojímá lékař při podobných potížích u nekuřáků ihned podezření na diagnózu plicního karcinomu (12).

Další tři články vyšly v roce 2022. Svatoň et al. publikoval v Anticancer Research práci s názvem „Laboratory Parameters Associated With Inflammation Do Not Affect PD-L1 Expression in Non-small Cell Lung Cancer", která pomocí analýzy dat z registru nepotvrzuje možnost ovlivnění míry exprese PD-L1 laboratorními zánětlivými parametry (13). Stejný autor se v témže roce opět zabýval otázkou možnosti ovlivnění hladiny PD-L1, tentokrát souběžným užíváním steroidů a antiflogistik. Práce „Comedication with corticosteroids and non-steroidal antiphlogistics does not affect PD-L1 expression in non-small cell lung cancer" byla

publikována v časopise Translational Cancer Research (IF 0,496). Závěr nepotvrzuje možnost ovlivnění PD-L1 užíváním zmíněných léků (14). Vzhledem k tomu, že některé léky ze skupiny imunoterapie jsou vázány na určitou expresi PD-L1, je pro praxi výhodné vědět, že hladiny zánětlivých markerů, či souběžná medikace některými léčivy, expresi PD-L1 v době biopsie neovlivní.

Marel et al. publikoval v roce 2022 v Cancer Diagnosis & Prognosis (časopis vydává IIAR, zatím bez indexace ve Web of science) článek „Worse Prognosis in the Symptomatic Patients With Lung Cancer – Czech Multicentric Study", který využívá toho, že LUCAS sbírá i informace o konkrétních symptomech pacientů s plicním karcinomem. Práce prokázala negativní prognostický význam zvyšujícího se počtu symptomů karcinomu plic, který byl signifikantní i po korelaci na věk, klinické stadium, výkonnostní stav a morfologický typ karcinomu (15).

Závěr

Oba pneumoonkologické registry mají několik zásadních významů pro praxi. Poskytují data, která je možné v mnoha aspektech (efekt léčby, nežádoucí účinky…) srovnat s leckdy vysoce selektovanou studiovou pacientskou populací. Získané výstupy poskytují argumenty pro jednání s plátci péče. Dlouhodobé výstupy z registrů nám mohou ukázat, ve kterých ohledech a jak je možné péči o pacienty optimalizovat, např. kde jsou v diagnostickém procesu rezervy v mezioborové spolupráci. Díky širokému spektru sledovaných údajů je možné studovat vliv různých parametrů na pacientskou populaci. V neposlední řadě mají registry význam i pro akademickou sféru, kde jejich data a možnost tvorby publikací poskytují substrát pro růst akademických pracovníků.

LITERATURA

1. dos Santos Silva I. Cancer epidemiology: principles and methods. Geneva: IARC; 1999.
2. TULUNG [Internet]. Brno: Institut biostatistiky a analýz, s.r.o.; c2022. [cited 2022 Dec 29]. Available from: https://tulung.registry.cz/index.php.
3. Špelda S, Skřičková J, Bortlíček Z, et al. Klinický registr TULUNG. Klin Onkol. 2012;25(5):383-4.
4. Skřičková J, Bortlíček Z, Hejduk K, et al. Nové možnosti nákladné pneumoonkologické léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) v první linii dle morfologické a molekulárně genetické diagnostiky v České republice. Onkologie. 2012;6(2):79-81.
5. Fiala O, Pesek M, Finek J, et al. Skin rash as useful marker of erlotinib efficacy in NSCLC and its impact on clinical practice. Neoplasma. 2013;60(1):26-32
6. Brat K, Bratová M, Skřičková J, et al. Real-life effectiveness of first-line anticancer treatments in stage IIIB/IV NSCLC patients: data from the Czech TULUNG registry. Thoracic cancer. 2020;11(11):3346-3356.
7. Bratova M, Karlinova B, Skrickova J, et al. Non-small Cell Lung Cancer as a Chronic Disease – A Prospective Study from the Czech TULUNG Registry. In Vivo. 2020;34(1):369-379.
8. Pešek M, Skřičková J, Kolek V, et al. Effects of Treatment with Crizotinib on Non-small Cell Lung Carcinoma with ALK Translocation in the Czech Republic. Klin Onkol. 2018;31(3):207-212.
9. Svaton M, Blazek J, Krakorova G, et al Prognostic Role for CYFRA 21-1 in Patients With Advanced-stage NSCLC Treated With Bevacizumab Plus Chemotherapy. Anticancer Res. 2021;41(4):2053-2058.
10. Svaton M, Blazek J, Krakorova G, et al. Laboratory Parameters are Possible Prognostic Markers in Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Bevacizumab plus Chemotherapy. J Cancer. 2021;12(19):5753-5759.
11. LUCAS [Internet]. Praha: OAKS Consulting s.r.o.; c2019. [cited 2022 Dec 30]. Available from: http://www.lucascz.cz/.
12. Venclicek O, Skrickova J, Brat K, et al. Lung Cancer in Non-smokers in Czech Republic: Data from LUCAS Lung Cancer Clinical Registry. Anticancer Res. 2021;41(11):5549-5556.
13. Svaton M, Drosslerova M, Fischer O, et al. Laboratory Parameters Associated With Inflammation Do Not Affect PD-L1 Expression in Non-small Cell Lung Cancer. Anticancer Res. 2022;42(3):1563-1569.
14. Svaton M, Drosslerova M, Fischer O, et al. Comedication with corticosteroids and nonsteroidal antiphlogistics does not affect PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. Transl Cancer Res. 2022;11(9):3017-3023.
15. Marel M, Chladkova Z, Casas Mendez LF, et al. Worse Prognosis in the Symptomatic Patients With Lung Cancer – Czech Multicentric Study. Cancer Diagn Progn. 2022;2(2):167-172.

Chcete číst aktuální články časopisu **ONKOLOGIE** ON-LINE?



https://doi.org/10.36290/xon.2023.007

Postavení imunoterapie v adjuvantní léčbě invazivního uroteliálního karcinomu

Vladimír Šámal[1, 2], Igor Richter[3], Vít Paldus[1]
[1]Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.
[2]Urologická klinika LF a FN Hradec Králové
[3]Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Radikální cystektomie nebo nefroureterektomie s provedenou lymfadenektomií jsou standardem léčby u svalovinu infiltrujících uroteliálních karcinomů. Pacienti po kurativním operačním výkonu bez klinicky detekovatelných metastáz jsou ve vysokém riziku rekurence onemocnění. Neoadjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny poskytuje benefit prodloužení celkového přežití (OS) proti samotnému chirurgickému výkonu. U pacientů s vysokým rizikem rekurence po radikálním chirurgickém výkonu není jasný léčebný standard. Adjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny je často používána, (pokud není podána neoadjuvantně). Část pacientů chemoterapii odmítá nebo není schopna ji podstoupit. Efektivita a bezpečnost léčby checkpoint inhibitory PD-1/PD-L1 byla potvrzena v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu.
Adjuvantní léčba nivolumabem v klinické studii CheckMate 274 u pacientů s vysoce rizikovým invazivním uroteliálním karcinomem, kteří podstoupili radikální operaci, vedla k signifikantnímu prodloužení doby bez onemocnění (DFS) v ITT populaci a v podskupině s expresí PD-L1 ≥ 1 %. Ve studii IMvigor010 neprokázala léčba atezolizumabem efektivitu v prodloužení DFS v porovnání s observací. Výsledky obou studií jsou tak rozporuplné.
Adjuvantní léčba checkpoint inhibitory u pacientů s nemetastatickým uroteliálním karcinomem po radikální chirurgické léčbě s vysokým rizikem rekurence tak zatím není standardem.

Klíčová slova: karcinom močového měchýře, uroteliální karcinom, imunoterapie, checkpoint inhibitory, adjuvantní léčba.

Current status of immunotherapy in the adjuvant treatment of invasive urothelial carcinoma

Radical cystectomy or nephroureterectomy with lymphadenectomy is the standard treatment for muscle-invasive urothelial carcinomas. Patients after curative surgery without clinically detectable metastases are at high risk of disease recurrence. Neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy provides the benefit of prolonging overall survival (OS) versus surgery alone. There is no clear treatment standard for patients with a high risk of recurrence after radical surgery. Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is often used (if not given neoadjuvantly). Some patients refuse chemotherapy or are unable to undergo it.
The efficacy and safety of treatment with checkpoint inhibitors PD-1/PD-L1 has been confirmed in the treatment of metastatic urothelial carcinoma.
Adjuvant treatment with nivolumab in the CheckMate 274 clinical trial in patients with high-risk invasive urothelial carcinoma who underwent radical surgery resulted in a significant prolongation of disease-free time (DFS) in the ITT population and in the subgroup with PD-L1 expression ≥1 %. In the IMvigor010 trial, treatment with atezolizumab did not demonstrate efficacy in prolonging DFS compared to observation. The results of the two studies are thus contradictory.
Adjuvant treatment with checkpoint inhibitors in patients with non-metastatic urothelial carcinoma after radical surgical treatment with a high risk of recurrence is not yet standard.

Key words: bladder cancer, urothelial cancer, immunotherapy, checkpoint inhibitors, adjuvant therapy.



MUDr. Vladimír Šámal, Ph.D.
Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.
vladimir.samal@nemlib.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):26-30
Článek přijat redakcí: 5. 10. 2022
Článek přijat k publikaci: 21. 11. 2022

Úvod

Karcinom močového měchýře patří mezi časté malignity urogenitálního traktu, v době diagnózy je 25 % nádorů invazivních, u uroteliálních nádorů horního močového traktu je to ~ 30 %. Radikální cystektomie (RC) nebo nefroureterektomie s lymfadenektomií jsou standardem léčby u svalovinu infiltrujících uroteliálních karcinomů (Muscle Invasive Urothelial Cancer – MIUC). I přes radikalitu léčby má invazivní uroteliální karcinom vysokou míru rekurence. Incidence vzdálených metastáz po RC je mnohem častější než výskyt lokální recidivy. Po radikální cystektomii dochází k lokoregionální rekurenci nebo metastazování během dvou let až u 50 % pacientů (1, 2). Pacienti po kurativním operačním výkonu pro invazivní karcinom močového měchýře (bladder cancer – BC) ve stadiu pT3/4 N+, bez klinicky detekovatelných metastáz jsou ve vysokém riziku rekurence onemocnění.

Neoadjuvantní chemoterapie (NACHT) na bázi cisplatiny poskytuje benefit prodloužení celkového přežití (OS) proti samotnému chirurgickému výkonu. Také u uroteliálního karcinomu horního močového traktu poskytuje jak neoadjuvantní tak i adjuvantní chemoterapie benefit (3).

U pacientů po chirurgickém radikálním výkonu s vysokým rizikem rekurence není zcela jasný léčebný standard. Adjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny je často používána (pokud není podána jako NACHT). Hlavní výhodou adjuvantní chemoterapie je komplexní znalost patologického stadia onemocnění. Nedochází následně k podání léčby u pacientů s nízkým rizikem mikrometastáz. Další výhodou může být časné zařazení chirurgické léčby. Nevýhodou adjuvantní chemoterapie je riziko overtreatmentu, pooperační morbidita může zhoršovat toleranci chemoterapie. Další nevýhodou může být opožděné zahájení systémové léčby vzhledem k možným komplikacím po RC, kdy až 50 % není schopno tuto léčbu podstoupit. Je proto zvýšené riziko vzniku metastatického postižení (4). Jednotlivé klinické studie 3. fáze poskytují jen omezenou evidenci pro rutinní používání adjuvantní chemoterapie (5–7).

Retrospektivní kohortová analýza zahrnující 3 974 pacientů po RC ukázala benefit v prodloužení OS v podskupině pacientů s vysokým rizikem extravezikální extenze nádoru a postižení lymfatických uzlin (HR 0,75; 95% CI 0,62–0,90) (8). Analýza EORTC 30994 prokázala signifikantní zlepšení v přežití bez progrese (Progression-free survival – PFS) po podání adjuvantní vs. odložené cisplatinové chemoterapie (HR 0,54; 95% CI 0,4–0,73; p < 0,0001) se silným vlivem na prodloužení doby bez nemoci (Disease-free Survival – DFS) u N+ pacientů (9). Z dostupné evidence není tedy stále zcela jasné, zda je superiorní okamžitá adjuvantní chemoterapie nebo terapie podaná při rekurenci onemocnění, ani to, zda jsou oba postupy rovnocenné ve smyslu prodloužení OS. Zdá se, že podle analýzy EORTC 30 994 je časná adjuvantní léčba schopná pouze oddálit vznik recidiv, vliv na prodloužení OS ve srovnání s odloženým podáním chemoterapie prokázán nebyl. Poslední velká metaanalýza z roku 2014 ukázala benefit adjuvantní chemoterapie, ale je kritizována pro malý stupeň evidence a vysokou heterogenitu studijní populace (6). Až polovina pacientů ovšem není schopna chemoterapie nebo jí odmítne a je léčena pouze chirurgicky (10).

Efektivita a bezpečnost léčby PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitory byla potvrzena v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu (11–17) a svalovinu neinfitrujícího uroteliálního karcinomu (18). Povzbudivé výsledky léčby metastatického BC checkpoint inhibitory vedly ke klinickým studiím s checkpoint inhibitory v adjuvantní léčbě u pacientů s MIUC po chirurgické léčbě s vysokým rizikem rekurence.

Cílem práce je podat přehled o současném postavení imunoterapie checkpoint inhibitory, nivolumabem a atezolizumabem, v adjuvantní léčbě invazivního uroteliálního karcinomu.

Nivolumab

Jedná se o humánní monoklonální protilátku proti PD-1 receptoru. V léčbě metastatických uroteliálních nádorů prokázala v dávce 3 mg/kg ve dvoutýdenním schématu podávání protinádorovou aktivitu u pacientů předléčených chemoterapií na bázi cisplatiny (19, 20).

Multicentrická studie 3. fáze CheckMate 274 hodnotila efekt nivolumabu podávaného pacientům po radikální operační léčbě MIUC. Do studie bylo zařazeno 709 pacientů, po randomizaci v poměru 1 : 1 byli léčeni nivolumabem (240 mg i. v.) nebo placebem ve dvoutýdenním intervalu po dobu až jednoho roku nebo do progrese onemocnění. Primárním cílem bylo zhodnotit DFS v celém souboru pacientů (Intent-to-treat – ITT) a u podskupiny s expresí PD-L1 ≥ 1 %. Sekundárním cílem bylo přežití bez rekurence mimo urogenitální trakt.

Studii absolvovalo celkem 709 pacientů, charakteristika souboru je uvedena v tabulce č. 1. Medián přežití bez známek onemocnění v ITT populaci byl 20,8 měsíce (95% CI 16,5–27,6) u nivolumabu a 10,8 měsíce (95% CI 8,3–13,9) u placeba. Procento paci-

Tab. 1. *Charakteristika souboru klinické studie CheckMate 274*

Charakteristika	Nivolumab (N = 353)	Placebo (N = 356)
Věk – průměr (rozpětí)	65,3 (30–92)	65,9 (42–88)
Pohlaví		
Muži – N (%)	265 (75,1)	275 (77,2)
Ženy – N (%)	88 (24,9)	81 (22,8)
ECOG – N (%)		
0	224 (63,5)	221 (62,1)
1	122 (34,6)	125 (35,1)
2	7 (2,0)	9 (2,5)
Primární tumor v době diagnózy – N (%)		
Močový měchýř	279 (79,0)	281 (78,9)
Ledvinná pánvička	44 (12,5)	52 (14,6)
Močovod	30 (8,5)	23 (6,5)
PD-L1 exprese ≥ 1% – N (%)	140 (39,7)	142 (39,9)
Předchozí neoadjuvantní CHT N (%)	153 (43,3)	142 (36,9)
TNM klasifikace po operaci – N (%)		
pT2N-	25 (7,1)	29 (8,1)
pT3/4N-	158 (44,8)	159 (44,7)
pT0-4N1	71 (20,1)	72 (20,2)
pT0N2,3	96 (27,2)	96 (27,0)
pTisN-	1 (0,3)	0
Nereportováno	2 (0,6)	0

entů, kteří byli naživu a byli bez onemocnění po 6 měsících, bylo 74,9 % léčených nivolumabem a u 60,3 % léčených placebem (HR pro recidivu onemocnění nebo úmrtí 0,70; 98,22 % CI 0,55–0,90; p < 0,001). Mezi pacienty s vyjádřenou expresí PD–L1 ≥ 1 % bylo procento pacientů také významně vyšší ve skupině léčené nivolumabem (74,5 %, resp. 55,7 %, HR 0,55; 98,72 % CI 0,35–0,85; p < 0,001) (Obr. č. 1). Medián přežití bez známek recidivy mimo uroteliální trakt v ITT populaci byl 22,9 měsíce (95% CI 19,233,4) u nivolumabu a 13,7 měsíce (95% CI 8,4–20,3) u placeba. Procento pacientů, kteří byli naživu a bez recidivy mimo uroteliální trakt po 6 měsících, bylo 77,0 % s nivolumabem a 62,7 % s placebem (HR pro recidivu mimo uroteliální trakt nebo úmrtí 0,72; 95% CI 0,59–0,89). Mezi pacienty s expresí PD-L1 ≥ 1 % bylo procento pacientů ve skupině léčené nivolumabem (75,3 % vs. 56,7 %; HR 0,55; 95% CI 0,39–0,79). Nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně související s léčbou se vyskytly u 17,9 % ve skupině s nivolumabem a u 7,2 % ve skupině s placebem. Ve skupině s nivolumabem byla zaznamenána dvě úmrtí související s léčbou v důsledku pneumonitidy. V této studii zahrnující pacienty s vysoce rizikovým svalově invazivním uroteliálním karcinomem, kteří podstoupili radikální operaci vedla adjuvantní terapie nivolumabem k prodloužení DFS v celé populaci, podobně i v podskupině s expresí PD-L1 ≥ 1 %.

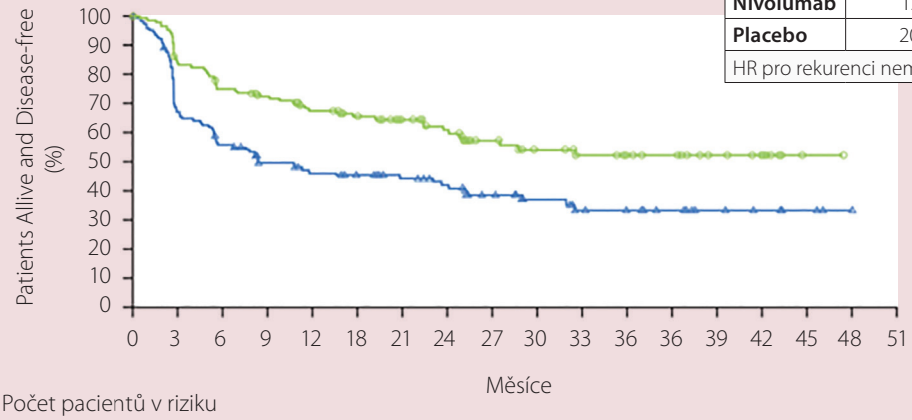
Atezolizumab

Jedná se o monoklonální humanizovanou anti-PD-L1 protilátku. Postavení a výsledky atezolizumabu v adjuvantní léčbě karcinomu močového měchýře hodnotila studie IMvigor010 (21). Jednalo se o randomizovanou, multicentrickou studii 3. fáze. Do studie byli zařazeni pacienti po RC nebo nefroureterektomii s provedenou lymfadenektomií. Pacienti, kteří nepodstoupili NACHT, museli odmítnout adjuvantní chemoterapii nebo být nezpůsobilí k chemoterapii založené na podání cisplatiny. Zařazení byli pacienti s nádory ypT2-4a nebo ypN+ po NACHT nebo s nádory pT3-4a nebo pN+, pokud nebyla podána neoadjuvantní chemoterapie. Nebyla povolena žádná pooperační radioterapie ani předchozí adjuvantní chemoterapie. Do studie bylo zařazeno celkem 809 pacientů, z nichž 406 bylo zařazeno do skupiny k podání atezolizumabu a 403 do skupiny obser-

Obr. 1. *Přežití bez známek nemoci ve studii CheckMate 274*

ITT populace

	Počet událostí/ počet pacientů	DFS v 6. měsíci (95 % CI)	DFS v 12. měsíci (95 % CI)
Nivolumab	170/353	74,9 (69,9–79,2)	62,8 (57,3–67,8)
Placebo	204/356	60,3 (54,9–65,3)	46,6 (41,1–51,9)
HR pro rekurenci nemoci nebo úmrtí 0,70 (98,22 % CI 0,53–0,90); p < 0,001			

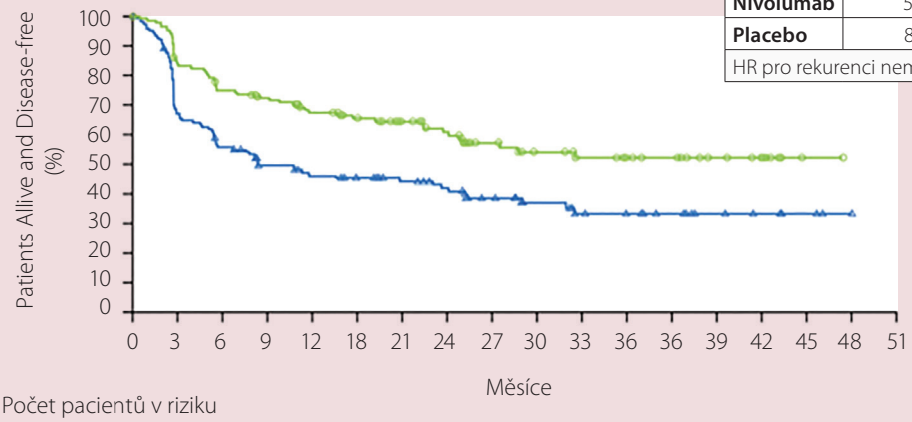


Počet pacientů v riziku

Nivolumab	140	113	98	91	76	68	58	50	38	31	27	24	21	12	10	1	0	0
Placebo	142	90	73	59	53	49	42	37	28	22	17	16	12	7	5	3	1	0

Pacienti s expresí PD-L1 ≥ 1 %

	Počet událostí/ počet pacientů	DFS v 6. měsíci (95 % CI)	DFS v 12. měsíci (95 % CI)
Nivolumab	55/140	74,5 (69,2–81,1)	67,2 (58,4–74,5)
Placebo	81/142	55,7 (54,9–65,3)	45,9 (37,1–54,2)
HR pro rekurenci nemoci nebo úmrtí 0,55 (98,22 % CI 0,35–0,85); p < 0,001			



Počet pacientů v riziku

Nivolumab	140	113	98	91	76	68	58	50	38	31	27	24	21	12	10	1	0	0
Placebo	142	90	73	59	53	49	42	37	28	22	17	16	12	7	5	3	1	0

vační (tab. č. 2). Randomizace byla v poměru 1 : 1. Atezolizumab byl podáván v dávce 1 200 mg intravenózně každé 3 týdny. Délka léčby byla 16 cyklů nebo 1 rok, podle toho, co nastane dříve, nebo do vzniku rekurence. Randomizace byla stratifikována podle předchozího použití neoadjuvantní chemoterapie, počtu resekovaných lymfatických uzlin, patologického stavu uzlin, stadia nádoru a exprese PD-L1 na imunitních buňkách infiltrujících nádor. Primárním cílovým parametrem bylo prodloužení DFS v ITT populaci.

Medián sledování byl 21,9 měsíců (IQR 13,2–29,8). Medián DFS byl 19,4 měsíce (95% CI 15,9–24,8) s atezolizumabem a 16,6 měsíců (11,2–24,8) v observačním rameni (HR 0,89; 95% CI 0,74-1,08; p = 0,24). Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně byly infekce dolních močových cest (8 %), pyelonefritida (3 %) a anémie (2 %). Závažné nežádoucí příhody se vyskytly u 31 % pacientů, kteří dostávali atezolizumab a 18 %, kteří podstoupili pozorování (Obr. č. 2).

IMvigor010 je největší dokončená studie 3. fáze, která hodnotila roli checkpoint inhibitoru v adjuvantní léčbě u invazivního uroteliálního karcinomu. Studie nesplnila svůj primární cíl, kterým bylo zlepšení DFS ve skupině s atezolizumabem oproti pozorování. Atezolizumab byl obecně dobře tolerovatelný, bez pozorování nových bezpečnostních rizik, v porovnání s léčbou metastatického uroteliálního karcinomu však byly hlášeny vyšší frekvence nežádoucích účinků vedoucí k přerušení léčby. Data získaná z této studie v současné době nepodporují použití atezolizumabu v adjuvantní léčbě MIUC.

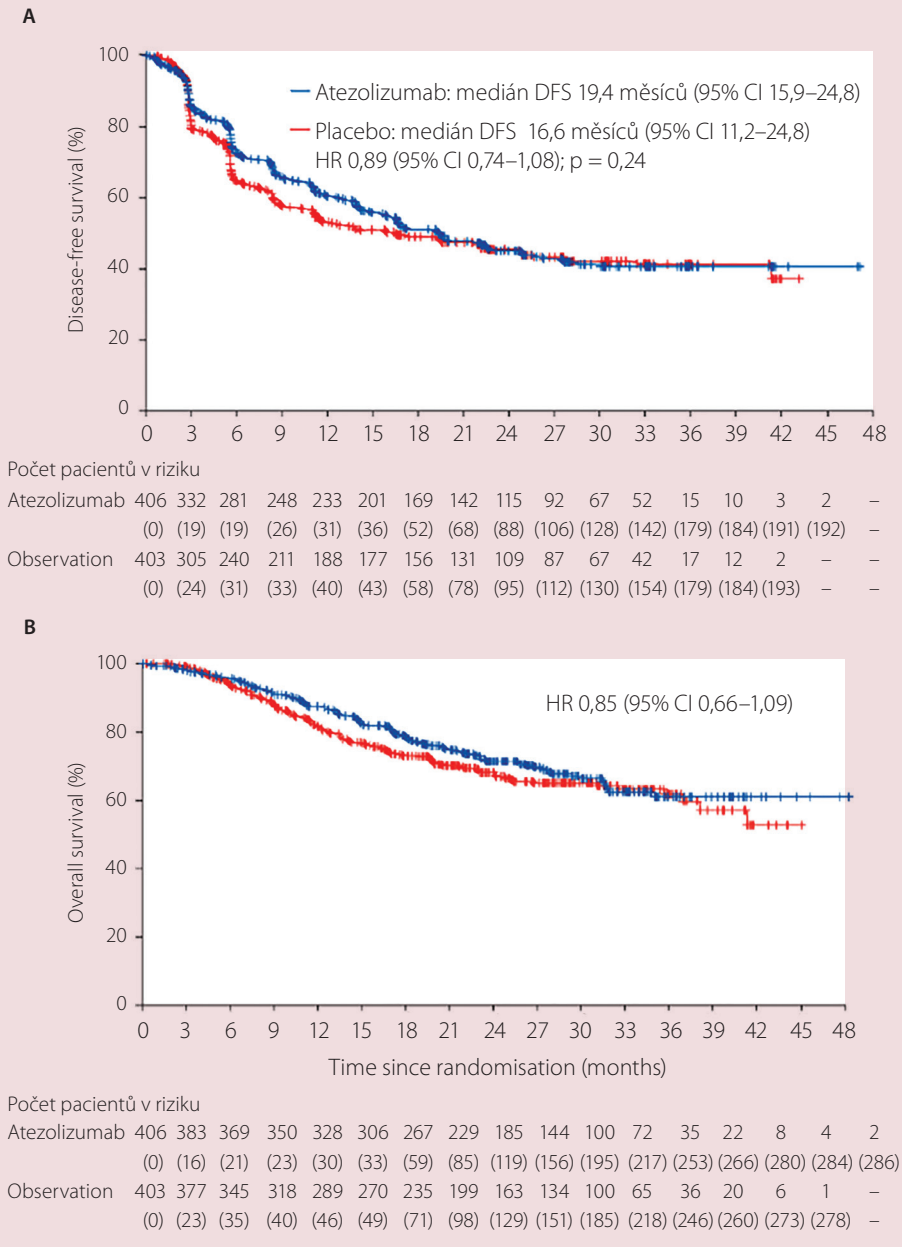
Pozornost výzkumu je upřena také na markery pro predikci odpovědi na léčbu checkpoint inhibitory. Exprese PD-L1 pomocí imunohistochemie byla hodnocena v několika studiích s nejednoznačnými výsledky, které mohou částečně souviset s použitím různých protilátek a různých skórovacích systémů hodnotících různé kompartmenty, tj. nádorové buňky, imunitní buňky, nebo oboje. Hlavní omezení barvení PD-L1 souvisí s významným podílem PD-L1-negativních pacientů, kteří reagují na blokádu imunitního kontrolního bodu.

Uroteliální karcinom je spojen s vysokou nádorovou mutační zátěží (Tumor Mutational Burden – TMB). Vysoká TMB byla spojena

Tab. 2. *Charakteristika souboru klinické studie IMvigor010*

Charakteristika	Atezolizumab (N = 406)	Placebo (N = 403)
Věk – průměr (interkvartilové rozpětí), roky	67 (60–72)	66 (60–73)
Muži – N (%)	322 (79)	316 (78)
ECOG – N (%) 0 1 2	 248 (61) 142 (35) 16 (4)	 259 (64) 130 (32) 14 (3)
Primární tumor v době diagnózy – N (%) Močový měchýř Horní močový trakt	 377 (93) 29 (7)	 378 (94) 25 (6)
PD-L1 IHC status IC0/1 IC2/3	 210 (52) 196 (48)	 207 (51) 196 (49)
Předchozí neoadjuvantní chemoterapie N (%)	196 (48)	189 (47)
Patologický stage po operaci ≤ pT2 pT3/4	 104 (26) 302 (74)	 101 (25) 302 (75)
Patologický stage uzlin N+ N-	 212 (52) 194 (48)	 208 (52) 195 (48)

Obr. 2. *Přežití bez známek nemoci ve studii IMvigor010*



s lepší odpovědí na léčbu checkpoint inhibitory u metastatického uroteliálního karcinomu (13, 19). Recentně popsali Powles et al. potenciál využít cirkulující tumorovou DNA (ctDNA) jako vodítko pro použití adjuvantní imunoterapie u uroteliálního karcinomu (22). Provedli analýzu ctDNA u pacientů z 3. fáze randomizované, multicentrické studie adjuvantně podávaného atezolizumabu vs. pozorování u pacientů s vysokým rizikem rekurence po operačním výkonu (21). Testování ctDNA na začátku terapie identifikovalo 214 (37 %) pacientů, kteří byli pozitivní na ctDNA. U pacientů, kteří byli pozitivní na ctDNA, došlo ke zlepšení DFS a OS v rameni s atezolizumabem oproti rameni s pozorováním (DFS HR 0,58 (95% CI: 0,43–0,79); p = 0,0024, OS HR 0,59 (95% CI: 0,41–0,86)). Nebyl žádný rozdíl v DFS nebo OS mezi léčebnými rameny u pacientů, kteří byli negativní na ctDNA. Rychlost clearance ctDNA v 6. týdnu byla vyšší v rameni s atezolizumabem než v rameni s pozorováním (18 % vs. 4 %, p = 0,0204).

Při analýze výsledků studie ABACUS, která sledovala vliv neoadjuvantně podávaného atezolizumabu před radikální cystektomií mělo na začátku studie 62,5% pacientů pozitivní ctDNA (23). Léčba atezolizumabem byla spojená s poklesem ctDNA u pacientů, kde se dosáhlo léčebné odpovědi (hodnoceno jako kompletní nebo velká patologická odpověď primárního nádoru). Probíhající klinická studie IMvigor011 hodnotí atezolizumab v adjuvantní léčbě u pacientů s vysoce rizikovým invazivním BC, kteří jsou ctDNA pozitivní po cystektomii (24). Přestože jsou výsledky slibné, v současné době neexistují ověřené prediktivní molekulární markery, které by se rutinně používaly v klinické praxi. Čekají se další ověřovací studie.

Závěr

Adjuvantní chemoterapie cisplatinou pro high-risk skupinu pacientů (pT3/4 a/nebo pN+ M0) bez předchozí neoadjuvantní léčby může být spojena se zlepšením DFS a OS, ale evidence klinických studií to doposud jednoznačně nepotvrdila. Léčba checkpoint inhibitory u high risk pacientů po RC nebo nefroureterektomii, kteří neměli neoadjuvantní chemoterapii prokázala konflikt závěrů. Nivolumab zlepšil DFS, zatímco atezolizumab nikoli. Stanovení ctDNA je slibným prognostickým a prediktivním biomarkerem, který pomůže vybrat skupinu pacientů, kteří budou profitovat z adjuvantní léčby checkpoint inhibitory.

LITERATURA

1. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol. 2001;19(3):666-675.
2. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. Eur Urol. 2021;79(1):82-104.
3. Leow JJ, Chong YL, Chang SL, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A 2020 Systematic Review and Meta-analysis, and Future Perspectives on Systemic Therapy. Eur Urol. 2021;79(5):635-654.
4. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. Eur Urol. 2009;55(1):177-185.
5. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. Ann Oncol. 2000;11(7):851-856.
6. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol. 2014;66(1):42-54.
7. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. Ann Oncol. 2012;23(3)695-700.
8. Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. Clin Cancer Res. 2010;16(17):4461-4467.
9. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Fossa, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(1):76-86.
10. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2011;29(17):2432-2438.
11. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10122):748-757.
12. Galsky MD, Arija A, Bamias A, De Santis, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2020;395(10236):1547-1557.
13. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2016;387(10031):1909-1920.
14. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017;18(11):1483-1492.
15. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017;389(10064):67-76.
16. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017;376(11):1015-1026.
17. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2020;383(13):1218-1230.
18. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2021;22(7):919-930.
19. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016;17(11): p. 1590-1598.
20. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18(3):312-322.
21. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(4):525-537.
22. Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. Nature. 2021;595(7867):432-437.
23. Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. Nat Med. 2019;25(11):1706-1714.
24. A Study of Atezolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Muscle-Invasive Bladder Cancer Who Are ctDNA Positive Following Cystectomy (IMvigor011). 2021 October, 2022]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660344.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.008

Využití PET/MR u karcinomu rekta

Andrea Šprláková-Puková[1], Hana Petrášová[1], Alexandra Litavcová[1], Zdeněk Kala[2], Lenka Ostřížková[3], Marek Dostál[1, 4]

[1]Klinika radiologie a nukleární medicíny, LF MU a FN Brno
[2]Chirurgická klinika, LF MU a FN Brno
[3]Interní hematoonkologická klinika, LF MU a FN Brno
[4]Biofyzikální ústav, LF MU Brno

Magnetická rezonance je v současnosti klíčovým vyšetřením u tumorů rekta přecházejících svalovou vrstvu stěny. Důvodem je přesný TNM staging a volba správného léčebného postupu. Využití PET/MR v sobě kombinuje možnost nejen přesného vyšetření rekta a provedení T stagingu, ale díky PET části i zpřesnění hodnocení vlastní tumorózní léze a okolních uzlin, a rovněž stanovení vzdálených metastáz. Při využití hepatospecifické kontrastní látky i možnost přesného zhodnocení ložisek v parenchymu jater. Všechna nutná vyšetření ke stanovení TNM klasifikace jsou tak provedena v jeden den během jednoho vyšetření. Tento přístup je komfortní jednak z pohledu pacienta, ale ušetří tak i vyšetřovací čas na ostatních modalitách a v neposlední řadě v konečném důsledku přinese i snížení celkových nákladů na diagnostiku.

Klíčová slova: karcinom rekta, PET/MR, TNM klasifikace.

The use of PET/MRI in rectal cancer

Magnetic resonance is currently a key examination for rectal tumors invading through muscularis propria. The reason is accurate TNM staging and selection of appropriate treatment. The use of PET/MRI combines the possibility not only to examine the rectum and performe-T staging, but it can help delineate extent of tumor better and also better characterize small lymph nodes and improve detection of distant metastases. The use of hepatospeific contrast agent improves detection and specification of the focal liver lesion. This aproach called one – stop – shop ensures to determine TNM classification in one examination. Moreover, this approach is beneficial from the patient´s point of view and it also saves examination times on other modalities and ultimately reduces the overall costs of diagnosis.

Key words: rectal cancer, PET/MR, TNM classification.

Úvod

Kolorektální karcinom patří mezi 3. nejčastější tumor na světě u mužů a 2. nejčastější tumor u žen. První místo s nejvyšším počtem pacientů s touto diagnózou zaujímá Maďarsko, následované Slovenskem. Česká republika zaujímá počtem diagnóz u mužů 13. místo na světě, u žen 21.–23. místo na světě. V České republice je diagnostikováno kolem 7 700 případů kolorektálního karcinomu ročně a více jak 3 000 pacientů na něj podlehne (1). Pro úspěšnou léčbu kolorektálního karcinomu je zcela zásadní včasná a správná diagnostika a multidisciplinární přístup.

Ke stanovení rozsahu nádorového postižení je nutné provést komplexní vyšetření, které zahrnuje nejen vlastní vyšetření pánve a rekta, ale i zhodnotí případné vzdálené metastázy. Běžně se k takovému vyšetření využívá magnetická rezonance pánve v kombinaci s výpočetní tomografií hrudníku a břicha, či kombinaci s PET/CT trupu (2), eventuálně i jiných zobrazovacích metod – např. rentgenový snímek hrudníku či ultrazvukové vyšetření jater. Tato vyšetření se pak odehrávají v odlišném časovém bodě a někdy musí být následována vyšetřeními dalšími, které nejasný nález doplní a blíže určí (v některých případech jsou vyšetření roztažena až do dvou měsíců). Alternativou ke kombinování těchto různých vyšetřovacích metod v různých intervalech je provedení jednoho PET/MR vyšetření, které kombinuje výhody ideálního tkáňového rozlišení magnetické rezonance v oblasti malé pánve a vysoké senzitivity metabolické aktivity ložisek pozitronové emisní tomografie (3).

Mgr. Ing. Marek Dostál, Ph.D.
Klinika radiologie a nukleární medicíny, Fakultní nemocnice Brno
dostal.marek@fnbrno.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):31-34
Článek přijat redakcí: 22. 12. 2022
Článek přijat k publikaci: 31. 12. 2022

Protokol vyšetření

Na pracovišti KRNM FN Brno se k vyšetření využívá hybridní stroj PET/MR Signa 3T GE Healthcare. Využívá PET detektory na bázi lutecia s vysokou detekční účinností a polovodičové fotonásobiče s vysokým časovým rozlišením umožňujícím time of flight (TOF) rekonstrukci s kraniokaudálním pokrytím 25 cm. MR využívá statické magnetické pole o indukci 3T, 2 povrchové cívky a páteřní cívku.

Pacient je před vyšetřením informován o režimových opatřeních, která jsou svázána s aplikací radiofarmaka FDG (fluorodeoxyglukóza). Postup a protokol vyšetření je sjednocen. Po aplikaci radiofarmaka o aktivitě 3 MBq/kg a 50minutové akumulaci je zahájeno vlastní vyšetření, které je rozděleno do několika kroků s maximálně efektivním využitím vyšetřovacího času. Po umístění pacienta do vyšetřovacího přístroje se začíná akvizicí cílených MR dat v oblasti pánve v sagitální rovině a zároveň se plánuje simultánní náběr PET a necílených MR dat, který je rozdělen do pěti anatomických, po sobě následujících, lokalit v kraniokaudální ose. Vlastní náběr PET dat se tak realizuje po 60 minutách od aplikace radiofarmaka. Zahrnuta je oblast od báze lební po proximální stehna. Náběr dat probíhá postupně v několika krocích, současně se v průběhu 3minutové akvizice získávají souběžně PET data, MR data pro korekci útlumu záření (MRAC), morfologické T1-vážené sekvence se separací signálu tuku a vody použitím Dixon techniky a T2-vážené spin echo sekvence k získání maxima informací. PET data pro oblast horního břicha jsou z důvodu synchronizace s dechem snímána po dvakrát delší dobu, tato doba navíc je využita pro náběr dalších MR obrazů – difuzně vážené sekvence (DWI), která je pak cenným podkladem pro hodnocení případných jaterních lézí. Po ukončení náběru společných PET a MR dat trupu (18 minut) pak následuje cílené MR vyšetření zaměřené na oblast jater s dynamickým náběrem dat ve více postkontrastních fázích po podáním hepatospecifické gadoliniové kontrastní látky.

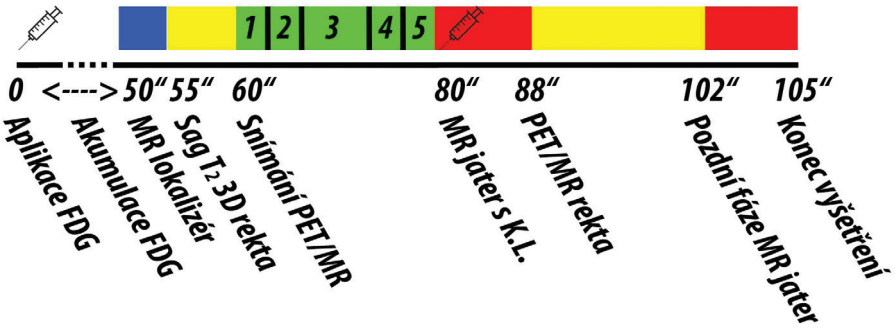
Dále je cíleně vyšetřena oblast pánve pro provedení cíleného T a lokálního N stagingu dle aktuálních standardů. Během tohoto vyšetření se provádí další cílené PET vyšetření k upřesnění lokální metabolické aktivity a k zajištění ideální fúze cíleného MR vyšetření a cílené PET části. Nakonec se provádí hepatospecifická fáze zobrazení jater ve dvou rovinách.

Přesné časové rozložení je zobrazeno na obr. 1, který znázorňuje časovou osu. Celkový čas, který pacient stráví samotným PET/MR vyšetřením, se pohybuje okolo 55 minut. Zcela zásadní je dodržení správných parametrů MR části vyšetření tak, aby mohl být proveden popis ve stejné kvalitě jako při běžném MR vyšetření (5). PET/MR vyšetření se tak stává ekvivalentem 3 vyšetření: PET/CT, MR jater a MR rekta. Parametry jednotlivých sekvencí jsou uvedeny v tabulce č. 1.

Cílem vyšetření je provést komplexní zhodnocení a provedení TNM stagingu během jednoho vyšetření.

Cílená magnetická rezonance pánve má za úkol provést detailní zhodnocení tumoru s ohledem na následnou péči, rozhodnutí o adjuvantní chemoterapii, radioterapii či zvolení typu chirurgické resekce. Vyšetření na PET/MR je identické s cíleným vyšetřením MR pánve, bez kterého se v současnosti léčba pacientů s karcinomem rekta neobejde. Profituje však z možnosti fúze s PET částí, kdy je možné přesně zobrazit metabolicky aktivní léze. Pro vlastní zhodnocení tumoru (Obr. 2) je velmi důležité určit přesný rozsah tumoru a stanovit hranici pro chirurgické účely, cirkumferenční resekční okraj (5, 6). Hybridní vyšetření s fúzí PET a MR dat (nejlépe z cíleného PET a MR vyšetření) je velmi výhodné i pro hodnocení po léčbě, při restagingu, kdy na prostém MR vyšetření může být velmi obtížné odlišit poterapeutické změny od rezidua tumoru a mnohdy tak dochází k nadhodnocení lokálního nálezu. Bez možnosti PET dat, se v tomto případě

Obr. 1. *Časová osa PET/MR vyšetření rekta od aplikace radiofarmaka po konec vyšetření. Modrá část představuje trupový MR lokalizér pro základní plánování. Následuje žlutá oblast cíleného MR snímání rekta v sagitální rovině a souběžného plánování PET/MR vyšetření. Zelená část představuje samotné PET/MR vyšetření trupu v 5 krocích. Následuje červená oblast cíleného vyšetření jater s aplikací hepatospecifické MR kontrastní látky, žlutá oblast cíleného PET/MR rekta v dalších rovinách a na závěr odložené hepatospecifické zobrazení jater*

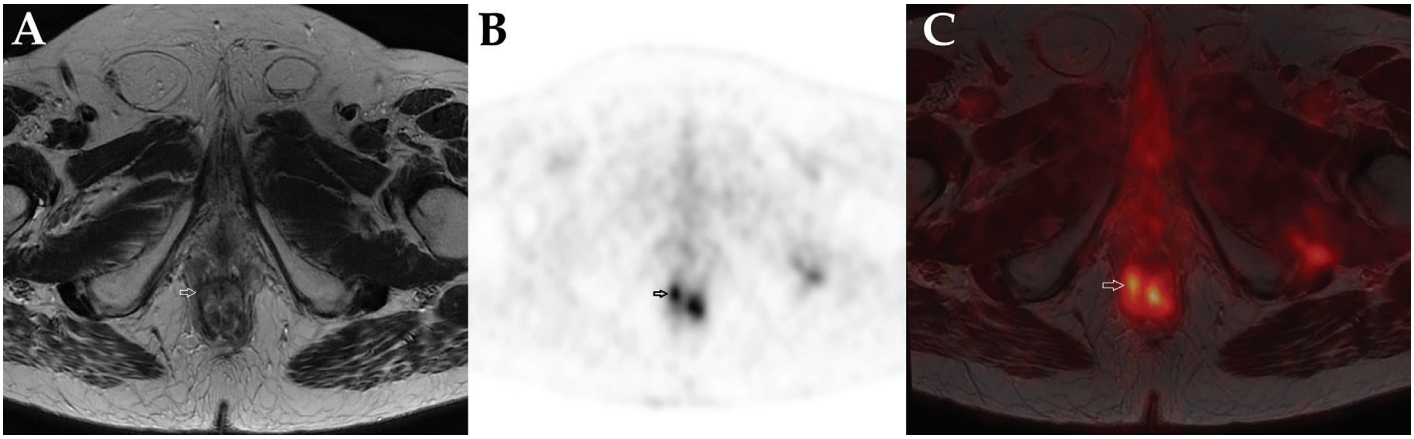


Tab. 1. *Použité sekvencí v průběhu PETMR vyšetření rekta a jejich základní parametry*

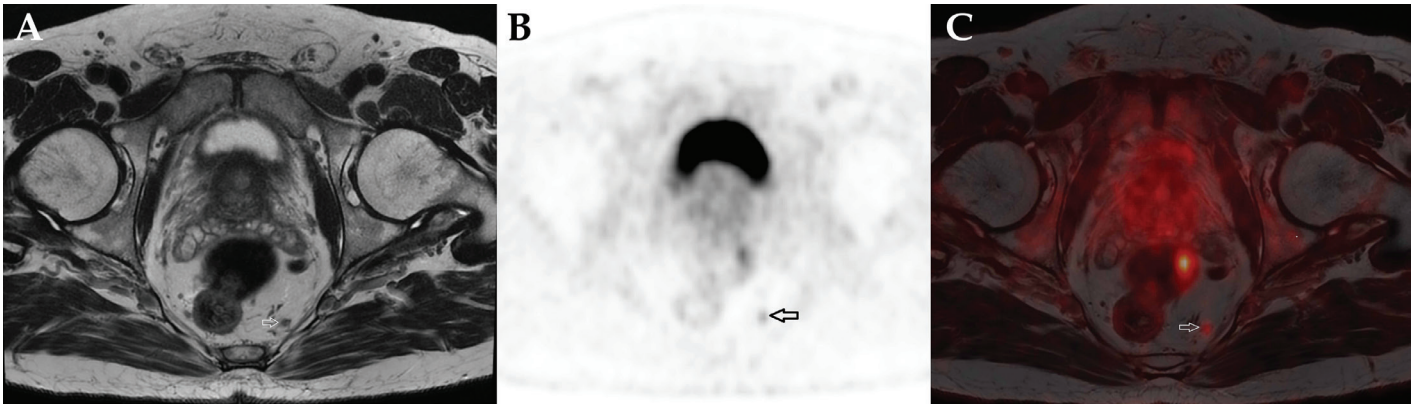
PET/MR trupu		
Sekvence	**Vel. voxelu [mm]**	**Podrobnosti**
PET	2,3*2,3*2,75	3 min, 3 MBq/kg, OSEM rekonstrukce, 28 subsetů, 2 iterace, TOF + PSF
MRAC	2,0*3,9*5,2	T1 LAVA Dixon, korekce útlumu záření
Ax T1	0,83*0,83*2,2	T1 LAVA Dixon, zadržený dech
Ax T2	0,98*0,98*6	T2 SSFSE, volné dýchání
Ax DWI-IR	1,95*1,95*8	DWI SSEPI, trigování s dechem, b = 50 + 800 s/mm^2
MR jater		
Ax T1	0,83*0,83*2,2	T1 LAVA Dixon, zadržený dech
Ax T2	0,98*0,98*6	T2 FRFSE Dixon, trigování s dechem
Cor T1	0,98*0,98*2,2	T1 LAVA Dixon, zadržený dech
PET/MR rekta		
PET	2,3*2,3*2,75	9 min, 3 MBq/kg, OSEM rekonstrukce, 32 subsetů, 3 iterace, TOF + PSF
Sag T2 3D	0,6*0,6*0,6	T2 3D CUBE, TR = 2 500 ms, TE = 115 ms
Ax T2	0,51*0,51*3	T2 FRFSE, TR = 6 800 ms, TE = 102 ms, kolmo na tumor
Cor T2	0,59*0,59*4	T2 FRFSE, TR = 4 200 ms, TE = 102 ms
Ax DWI-FS	1,64*1,64*8	DWI SSEPI, FatSat, TI = 250 ms, b = 50 + 800 s/mm^2

Ax – axiální, Cor – koronární, Sag – sagitální, TOF + PSF – time of flight a point spread fuction, FSE – fast spin echo, FRFSE – fast recovery fast spin echo, DWI – difuzně vážené obrazy, SSEPI – single shot echo planar imaging, FS – potlačení tuku. TNM staging

Obr. 2. *Distální tumor rekta s okrajovou infiltrací m. puborectalis vpravo: (a) axiální T2 vážená MR sekvence ukazuje patologický signál, který zasahuje okrajově do m. puborectalis; (b) tento nález potvrzuje a lépe ozřejmuje ^{18}F-FDG-PET, kde je v daném místě prokázán fokus zvýšeného vychytávání ^{18}F-FDG; (c) fúze ^{18}F-FDG-PET/MR*



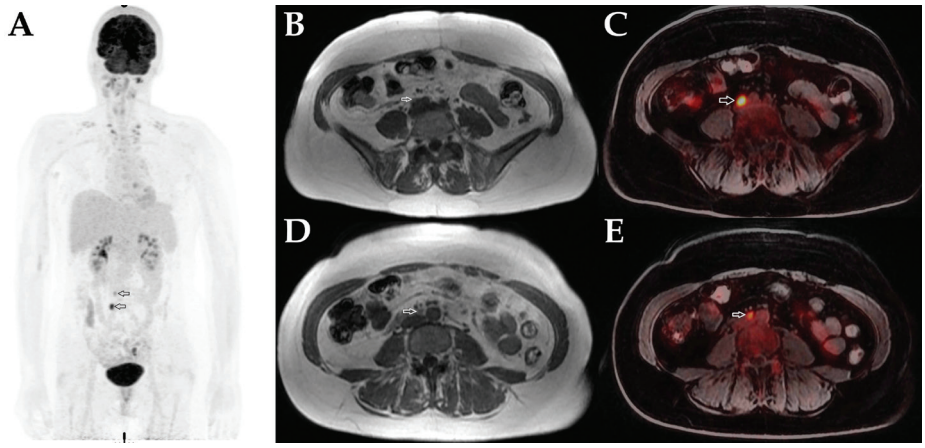
Obr. 3. *Drobná pararektální uzlina velikosti do 5 mm v blízkosti mezorektální fascie se zvýšeným vychytáváním ^{18}F-FDG: (a) axiální T2 vážená MR sekvence; (b) ^{18}F-FDG-PET cílený na oblast pánve; (c) fúze ^{18}F-FDG-PET/MR*



často využívá k hodnocení difuzně vážených obrazů – DWI (7), které však jsou velmi často ovlivněny artefakty a jejich přesnost je tak limitovaná. K odlišení desmoplastické, jizevnaté reakce je tak kombinace MR s PET velmi výhodná (5).

Stejná situace nastává se zhodnocením uzlin, tedy N klasifikaci. Při tomto hodnocení je velmi cenný cílený PET, který dokáže odhalit metabolicky aktivní uzliny, které nesplňují morfologická kritéria diseminace tumoru (8, 9) (Obr. 3 a 4). Splnění kritérií u uzlin, které nedosahují 9 mm (jejich tvar, signál a ohraničení) je mnohdy subjektivně vázané a ovlivněné i rovinou zobrazení, která nemusí procházet středem uzliny. Toto se může projevit ve všech 3 morfologických kritériích a mnohdy tak u prostého MR hodnocení dochází k nadhodnocování postižení uzlin. Při hodnocení uzlin je možnost využití DWI obrazů omezená, jejich detekce na dané sekvenci nerovná se infiltraci, je spíše vodítkem výskytu uzlin a následnému přesnému zhodnocení v ostatních sekvencích (10, 11, 12). Význam PET zobrazení, zejména cíleného na

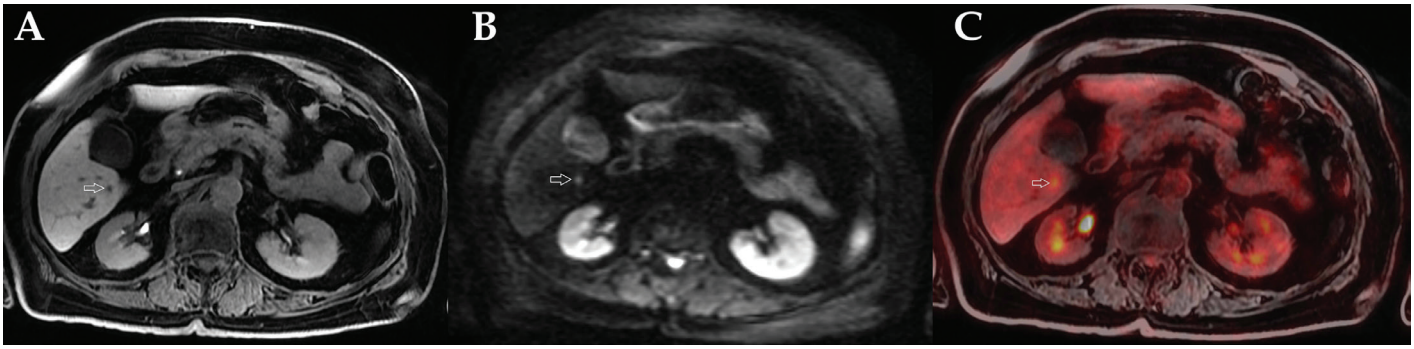
Obr. 4. *Morfologicky drobné retroperitoneální lymfatické uzliny se zvýšeným vychytáváním 18F-FDG na restagingovém vyšetření před operací primárního rektálního tumoru: (a) 18 F-FDG-PET MIP (b, d) MR, T1 axiální sekvence (c, e) fúze 18F-FDG-PET/MR. Pacient podstoupil resekci tumoru rekta s rozšířenou lymfadenektomii. Histologicky byly potvrzeny maligní retroperitoneální uzliny*



oblast pánve, se tak zvyšuje a jednoznačně přispívá k přesnějšímu zhodnocení.

Dalším benefitem je zobrazení vzdálených metastáz celotrupovým protokolem vyšetření. Tímto způsobem jsou identifikována metabolicky aktivní ložiska, ke kterým je v MR obraze dohledán korelát. V oblasti jater je navíc využito dynamického náběru dat po podání hepatospecifické kontrastní látky, a tak se případná ložiska v parenchymu jater mohou dále blíže a přesněji etiologicky zařadit (13, 14) (Obr. 5). Konečná diagnóza v oblasti jater je tak dána seskládáním informací na základě jednotlivých MR sekvencí a PET ak-

Obr. 5. *Drobná metastáza karcinomu rekta v játrech: (a) MR, T1 axiální sekvence v hepatobiliární fázi ukazuje 5 mm veliké hypointenzní ložisko v S5/6 (b) obraz difuzního vážení (b-hodnota 800 s/mm²) ukazuje hyperintenzní korelát drobného jaterního ložiska v S5/6 (c) ^{18}F-FDG-PET/MR fúze ukazuje nález zvýšeného vychytávání ^{18}F-FDG v ložisku S5/6 a potvrzuje nález metastázy*



tivity (15). Tento přístup je komfortní jednak z pohledu pacienta, ale ušetří tak i vyšetřovací čas na ostatních modalitách a v neposlední řadě v konečném důsledku i snížení celkových nákladů na diagnostiku (16). Dle recentní studie došlo při využití PET/MR k navýšení diagnostické přesnosti oproti standardnímu zobrazovacímu protokolu z 71 % na 90 % (17).

Limitace PET/MR vyšetření

Úskalím PET/MR zobrazení je hodnocení změn v parenchymu plic. Limitace jsou zde dány jednak obtížnější synchronizací s dechem při MR vyšetření a rovněž nízkou protonovou hustotou parenchymu plic (18). V kombinaci s omezeným geometrickým rozlišením je při běžném MR vyšetření detekce velmi drobných plicních nodularit nespolehlivá (19). Jistou nadějí je využití sekvencí s krátkým echo časem tzv. UTE sekvence (20). Jejich využití však zatím není zcela standardní součástí protokolu.

Další limitací je délka vyšetření a nutnost spolupráce pacienta při náběru dat v oblasti hrudníku a epigastria, kdy je nutné zajistit pravidelné dýchání tak, aby byla co největší synchronizace dechové aktivity a náběru dat.

Dále je nutné zmínit všechny obvyklé kontraindikace MR vyšetření a kontraindikace PET vyšetření, resp. aplikace radiofarmaka.

Závěr

Vyšetření pacientů s karcinomem rekta na PET/MR považujeme za ideální metodou pro stanovení kompletního TNM stagingu při jednom vyšetření, stejně tak při kontrolních vyšetřeních. Během terapie přináší kombinace excelentního tkáňového rozlišení v oblasti pánve na MR obraze s metabolickou informací PET obrazu řadu benefitů týkajících se přesnějšího stanovení odpovědi na léčbu a případné diseminace procesu. Velkým přínosem je cílené PET vyšetření během MR vyšetření zaměřeného na pánev, s možností přesnější fúze s vyšší kvalitou PET obrazu.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

LITERATURA

1. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [Internet] [cited 2022 Dec 12]. Available from: www.svod.cz.
2. Kim SH, Song BI, Kim BW, et al. Predictive Value of [18F] FDG PET/CT for Lymph Node Metastasis in Rectal Cancer. Sci Rep. 2019;9:4979. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-019-41422-8.
3. Hope TA, Kassam Z, Loening A, et al. Paspulati R. The use of PET/MRI for imaging rectal cancer. Abdom Radiol (NY). 2019;Nov;44(11):3559-3568. doi: 10.1007/s00261-019-02089-x. PMID: 31201431; PMCID: PMC7001508.
4. Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, et al. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. Radiographics. 2019;39(2):367-387. doi: 10.1148/rg.2019180114. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30768361; PMCID: PMC6438362.
5. Buchbender C, Heusner TA, Lauenstein TC, et al. Oncologic PET/MRI, part 1: tumors of the brain, head and neck, chest, abdomen, and pelvis. J Nucl Med. 2012;53(6):928-938. doi: 10.2967/jnumed.112.105338. Epub 2012 May 11. PMID: 22582048.
6. Rosenkrantz AB, Friedman K, Chandarana H, et al. Current Status of Hybrid PET/MRI in Oncologic Imaging. AJR Am J Roentgenol. 2016;206(1):162-172. doi: 10.2214/AJR.15.14968. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26491894; PMCID: PMC4915069.
7. Cerny M, Dunet V, Rebecchini C, et al. Response of locally advanced rectal cancer (LARC) to radiochemotherapy: DW-MRI and multiparametric PET/CT in correlation with histopathology. Nuklearmedizin. 2019;58(1):28-38. English. doi: 10.1055/a-0809-4670. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30769371.
8. Langman G, Patel A, Bowley DM. Size and distribution of lymph nodes in rectal cancer resection specimens. Dis Colon Rectum. 2015;58(4):406-414. doi: 10.1097/DCR.0000000000000321. PMID: 25751797.
9. Lahaye MJ, Beets GL, Engelen SM, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part II. What are the criteria to predict involved lymph nodes? Radiology. 2009;252(1):81-91. doi: 10.1148/radiol.2521081364. Epub 2009 Apr 29. PMID: 19403848.
10. Cho EY, Kim SH, Yoon JH, et al. Apparent diffusion coefficient for discriminating metastatic from non-metastatic lymph nodes in primary rectal cancer. Eur J Radiol. 2013;82(11):e662-668. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.08.007. Epub 2013 Aug 12. PMID: 24016824.
11. Cerny M, Dunet V, Prior JO, et al. Initial Staging of Locally Advanced Rectal Cancer and Regional Lymph Nodes: Comparison of Diffusion-Weighted MRI With ^{18}F-FDG-PET/CT. Clin Nucl Med. 2016;41(4):289-295. doi: 10.1097/RLU.0000000000001172. PMID: 26828149; PMCID: PMC4851242.
12. Heijnen LA, Lambregts DM, Mondal D, et al. Diffusion-weighted MR imaging in primary rectal cancer staging demonstrates but does not characterise lymph nodes. Eur Radiol. 2013;23(12):3354-3360. doi: 10.1007/s00330-013-2952-5. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23821022.
13. Park MJ, Kim SH, Lee SJ, et al. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging for predicting tumor clearance of the mesorectal fascia after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. Radiology. 2011;260(3):771-780. doi: 10.1148/radiol.11102135. PMID: 21846762.
14. Hope TA, Pampaloni MH, Nakakura E, et al. Simultaneous (68) Ga-DOTA-TOC PET/MRI with gadoxetate disodium in patients with neuroendocrine tumor. Abdom Imaging. 2015;40(6):1432-1440. doi: 10.1007/s00261-015-0409-9. PMID: 25820755.
15. Kang B, Lee JM, Song YS, et al. Added Value of Integrated Whole-Body PET/MRI for Evaluation of Colorectal Cancer: Comparison With Contrast-Enhanced MDCT. AJR Am J Roentgenol. 2016;206(1):W10-20. doi: 10.2214/AJR.14.13818. PMID: 26700358.
16. Litavcová A, Dostál M, Keřkovský M, et al. Klinicko ekonomický potenciál PET/MR při staging karcinomu rekta. Ces Radiol. 2021;75(1):45-51.
17. Furtado FS, Suarez-Weiss KE, Vangel M, et al. Clinical impact of PET/MRI in oligometastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 2021;125(7):975-982. doi: 10.1038/s41416-021-01494-8. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34282295; PMCID: PMC8476553.
18. Jeong JH, Cho IH, Chun KA, et al. Correlation Between Apparent Diffusion Coefficients and Standardized Uptake Values in Hybrid (18)F-FDG PET/MR: Preliminary Results in Rectal Cancer. Nucl Med Mol Imaging. 2016;50(2):150-156. doi: 10.1007/s13139-015-0390-9. Epub 2016 Jan 13. PMID: 27275364; PMCID: PMC4870464.
19. Chandarana H, Heacock L, Rakheja R, et al. Pulmonary nodules in patients with primary malignancy: comparison of hybrid PET/MR and PET/CT imaging. Radiology. 2013;268(3):874-881. doi: 10.1148/radiol.13130620. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23737537.
20. Burris NS, Johnson KM, Larson PE, et al. Detection of Small Pulmonary Nodules with Ultrashort Echo Time Sequences in Oncology Patients by Using a PET/MR System. Radiology. 2016;278(1):239-246. doi: 10.1148/radiol.2015150489. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26133050; PMCID: PMC4699498.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.009

Jsme v éře totální neoadjuvantní terapie u karcinomu rekta?

Marián Liberko[1, 2], Renata Soumarová[1, 2]
[1]Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
[2]3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Dlouhodobým standardem léčby lokálně pokročilého karcinomu rekta byla neoadjuvantní chemoradioterapie s následným chirurgickým výkonem a eventuálně adjuvantní chemoterapie u vybraných pacientů. Stagnace onkologických výsledků klasického přístupu vedla k rozvoji konceptu totální neoadjuvantní terapie (TNT). Článek přináší přehled recentních studií TNT a jejich dopad na klinickou praxi.

Klíčové slova: lokálně pokročilý karcinom rekta, neoadjuvantní chemoradioterapie, totální neoadjuvantní terapie.

Are we in the era of total neoadjuvant treatment in rectal cancer?

Long term standard for treatment of locally advanced rectal cancer was neoadjuvant chemoradiotherapy followed by radical surgery and eventually adjuvant chemotherapy in selected patients. Stagnation of oncological outcomes of clasical approach lead to a new concept called total neoadjuvant treatment (TNT). This article offers review of most recent TNT studies and their significance for clinical pratice.

Key words: locally advanced rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, total neoadjuvant treatment.

Úvod

Kolorektální karcinom je velmi častá malignita u mužů i u žen a představuje zásadní zdravotnický problém. Léčba nádorů kolon a karcinomu rekta je co do možnosti systémové léčby v podstatě stejná, zejména v případě pokročilých nádorů, resp. stadií. Kde existují odlišnosti v doporučených postupech léčby mezi nádory kolon a nádory rekta je radioterapie primárního nádoru v rámci neoadjuvantní terapie u lokoregionálně pokročilých nádorů.

Algoritmus léčby karcinomu rekta určuje jednak lokální pokročilost onemocnění (hodnocené dle MR malé pánve, event. EUS), jednak případná generalizace onemocnění (dle CT, event. PET/CT). V případě časného karcinomu rekta cT1-2N0 je primárním léčebným postupem chirurgický výkon s následnou adjuvantní CHT/RT dle výsledků definitivní histologie. Léčba lokálně pokročilého karcinomu rekta (cT3-4 a/nebo cN1, EMVI+, MRF+) je komplexní (neoadjuvantní CHT/RT, operace, +/- adjuvantní chemoterapie).

Kromě lokální pokročilosti primárního tumoru je při rozhodování o volbě adekvátní terapie nutno zohlednit rovněž lokalizaci nádoru v rektu. Dle současných guidelines mohou být lokálně pokročilé nádory horního (orálního rekta, tj. > 10 cm od anu): cT3a/b, cN1, bez postižení MRF, bez přítomnosti EMVI a lokálně pokročilé nádory středního rekta (tj. 5–10 cm od anu): cT3a/b, cN0, bez postižení MRF, bez přítomnosti EMVI indikovány k primárnímu chirurgickému výkonu (1).

V průběhu let došlo k pokrokům při stanovení rozsahu onemocnění (stagingu), v onkologické terapii, v technikách chirurgického výkonu, kde je nyní standardem tzv. totální mesorektální excize (TME). To vše vedlo k významnému poklesu vzniku lokálních recidiv z 20 % na 5 %, nicméně bez zásadního vlivu na dobu do vzniku vzdálených metastáz nebo zlepšení celkového přežívání pacientů. V současnosti se zdá být významným krokem vpřed a novým standardem pro pacienty s lokálně pokročilými nádory rekta koncept TNT.

Neoadjuvantní CHT/RT → TME → +/- adjuvantní CHT

Dosud standardní neoadjuvantní terapie lokálně pokročilého karcinomu rekta byla definována na základě výsledků studie (CAO/ARO/AIO-94) (2). V rámci studie bylo 823 pacientů s cT3-4, nebo cN1 karcinomem rekta (na základě EUS a CT břicha, pánve) randomizováno do ramene s neoadjuvantní CHT/RT (5-FU konkomitantně s radioterapií do dávky 50,4 Gy à 1,8 Gy/frakci), nebo do ramene s adjuvantní CHT/RT (5-FU konkomitantně s radioterapií do dávky 55,8 Gy à 1,8 Gy/frakci). Při mediánu sle-



MUDr. Marián Liberko
Onkologická klinika 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha
marian.liberko@fnkv.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):35-39
Článek přijat redakcí: 20. 12. 2022
Článek přijat k publikaci: 11. 1. 2023

dování 45,8 měsíce nebylo 5leté celkové přežíváni (OS) signifikantně odlišné (76 % vs. 74 %, p = 0,8). Nicméně, 5leté riziko lokální recidivy (LR) bylo nižší v rameni s neoadjuvantní CHT/RT (6 % vs. 13 %, p = 0,006). Navíc, toxicita G3-4 v rameni s neoadjuvantní CHT/RT byla nižší (časná: 27 % vs. 40 %, p = 0,0001; pozdní: 14 % vs. 24 %, p = 0,01). Tyto výsledky, lepší lokální kontrola a lepší tolerance neoadjuvantního postupu, vedly k postavení neoadjuvantní CHT/RT jako standardu léčby lokálně pokročilého karcinomu rekta na dlouhou dobu.

V rámci neoadjuvantní terapie u lokálně pokročilého karcinomu rekta lze zvažovat krátký kurz radioterapie (SCRT: 5 × 5 Gy), nebo dlouhý kurz radioterapie (LCRT: 25–28 × 1,8 Gy). Vzhledem k dnešním moderním technikám radioterapie jsou obavy z vyšší míry toxicity krátkého kurzu neopodstatněné. Robustní data o benefitu SCRT máme ze Swedish Rectal Cancer Trial, který randomizoval 1 168 pacientů k neoadjuvantní RT v režimu 5 × 5 s operací do týdne vs. samotné operaci (TME nebyla nezbytná) (3). 5leté riziko lokální recidivy bylo zlepšeno v rameni s neoadjuvantní RT (11 % vs. 27 %, p < 0,0001). Projevilo se to i ve zlepšení 5letého OS (58 % vs. 48 %, p = 0,004). Dlouhodobé výsledky potvrdily trvající benefit OS (38 % vs. 30 %, p = 0,008), což bylo způsobeno zejména zlepšením v cancer-specific survival (CSS: 72 % vs. 62 %, p = 0,3) (4).

V současnosti se zdá, že není rozdíl v přežívání pacientů léčených krátkým (SCRT) vs. dlouhým (LCRT) kurzem neoadjuvantní RT. Stockholm III trial (5) randomizoval 840 pacientů do jednoho ze 3 ramen: SCRT (5 × 5) s operací do týdne vs. SCRT (5 × 5) s operací za 4–8 týdnů vs. LCRT (25 × 2) s operací za 4–8 týdnů. Studie prokázala, že SCRT s odloženou operací byla spojena s nižším výskytem pooperačních komplikací proti SCRT s okamžitou operací (OR 0,61, p = 0,001). Pacienti v rameni s SCRT a odloženou operací měli častěji v resekátu popsaný dowstaging (ypT stadium 0–1 v 39 %, ypT stadium II v 24 %), než pacienti v rameni SCRT a okamžitou operací (ypT stadium 0–1 v 27 %, ypT stadium II v 33 %). SCRT rameno s odloženou operací mělo vyšší radiační toxicitu; nicméně pooperační komplikace byly nižší v rameni s SCRT a odloženou operací. Navíc studie prokázala, že oba SCRT režimy jsou non-inferiorní k LCRT s odloženou operací (doba do lokální, nebo vzdálené recidivy, relaps free survival (RFS) a OS).

Přes nesporný význam přínosu neoadjuvantní CHT/RT na redukci lokálních recidiv, tento přístup nevedl ke snížení výskytu vzdálených metastáz nebo ke zlepšení OS. Navíc, benefit adjuvantní chemoterapie u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta, kteří podstoupili neoadjuvantní CHT/RT je omezený a je spojen většinou pouze se zlepšením DFS, bez signifikantního vlivu na OS. Navíc, pouze malá část pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta je ve stavu, který umožňuje absolvovat plánovaný počet cyklů adjuvantní CHT a dodržet dávkovou intenzitu, což rovněž má vliv na celkový benefit pro pacienta. Jsou k dispozici práce, které podporují benefit adjuvantní CHT u pacientů po neoadjuvantní CHT/RT (6–10); na druhou stranu řada prací tento benefit neprokázala (11–14). Zdá se, že benefit z adjuvantní CHT mohou mít spíše pacienti s nádory horního rekta v 10–15 cm, kde tato terapie může být spojena se zlepšením DFS a doby do vzniku vzdálených metastáz (11).

Totální neoadjuvantní terapie (TNT)

Stagnace onkologických výsledků klasické neoadjuvantní terapie u lokálně pokročilého karcinomu rekta vedla ke vzniku konceptu tzv. TNT. TNT přístup si klade za cíl snížit výskyt DM (distant metastases), zlepšit OS předsunutím adjuvantní CHT do intervalu mezi CHT/RT, resp. RT a operací (TME), kdy je předpoklad lepší compliance pacienta s terapií, prokrvení nádoru není negativně ovlivněno RT a chirurgickým výkonem, dochází k časné léčbě tzv. mikrometastatické nemoci a můžeme in vivo ověřit chemosenzitivitu nádoru. Dále, prodloužením doby od ukončení CHT/RT, resp. RT do operace (TME) může více pacientů dosáhnou pCR a být tak kandidáty pro orgán záchovný postup (watch and wait approach – W+W). Jen v posledních 2–3 letech byly publikovány výsledky několika velkých studií fáze II a III, které hodnotily postavení a benefit TNT přístupu pro pacienty s lokálně pokročilým karcinomem rekta. Všechny studie mají společné to, že maximum (v některých studiích kompletní) onkologické terapie je podáno před vlastním chirurgickým výkonem. S ohledem na podávanou chemoterapii: zpravidla FOLFOX (5-FU, leukovorin, oxaliplatina), nebo XELOX (kapecitabin, oxaliplatina), tato může být podána jako indukční, nebo jako konsolidační. V případě radioterapie a TNT jsou dvě možnosti, a to buď SCRT (5 × 5), nebo klasická LCRT (obvykle 50,4 Gy, konkomitantně s 5-FU nebo kapecitabinem).

TNT a SCRT

RAPIDO

Recentně byly publikovány výsledky studie RAPIDO (15), která randomizovala 920 pacientů do ramene TNT (SCRT: 5 × 5 → 6 cyklů XELOX, ev. 9 cyklů FOLFOX → TME) vs. standardní neoadjuvantní terapie (LCRT: 50,4 Gy/28 frakcí/à 1,8 Gy + konkomitantně kapecitabin 825 mg/m^2 → TME → +/- adjuvantní CHT: 8 cyklů XELOX event. 12 cyklů FOLFOX). Randomizovaní pacienti museli mít alespoň jeden rizikový faktor: cT4a/b, cN2, MRF+, EMVI+, postižené laterální pánevní uzliny. Jednalo se tedy primárně o pacienty s pokročilým karcinomem rekta. Navíc 60 % pacientů mělo > 2 high-risk znaky a 30 % pacientů mělo > 3 high-risk znaky. Primárním cílem studie byl 3letý disease-related treatment failure (DrTF), definován jako lokoregionální recidiva, vzdálená generalizace, nový primární kolorektální karcinom, nebo úmrtí spojené s terapií. Studie splnila primární cíl, kdy 3letý DrTF byl 23,7 % v experimentálním rameni vs. 30,4 % v rameni se standardní terapií (HR 0,75, p = 0,019). Hlavní podíl na dosaženém rozdílu v DrTF bylo zlepšení v počtu pacientů s následnou vzdálenou generalizací. Pravděpodobnost generalizace ve 3 letech byla 20 % v experimentálním rameni vs. 26,8 % ve standardním rameni (HR 0,69, p = 0,048). Lokoregionální recidiva byla numericky vyšší v experimentálním rameni, ale tento rozdíl nebyl statisticky signifikantní (8,3 % vs. 6,0 %, p = 0,12). Nebyl shledán rozdíl ve schopnosti pacienta podstoupit operační výkon a ani v dosažení R0 resekce mezi rameny. Pacienti v experimentálním rameni měli signifikantně častěji pCR (28 % vs. 14 %, OR 2,37; p < 0,0001). Dle očekávání byly v experimentálním rameni častější G3-4 průjmy (18 % vs. 0 %). Dle aktuálně dostupných publikovaných výsledků v současnosti není

rozdíl v parametru v OS, 3letý OS byl 89,1 % v experimentálním rameni vs. 88,8 % v rameni se standardní terapií (p = 0,59), nicméně doba sledování je krátká.

STELLAR

Další studií, která měla za cíl prokázat non-inferioritu TNT přístupu s využitím SCRT (5 × 5) v terapii lokálně pokročilého karcinomu rekta proti standardnímu postupu LCRT, byla studii STELLAR (16). Vstupní kritéria byla: pacienti s tumorem středního/dolního rekta, cT3-4 a/nebo cN+. Studie randomizovala 599 pacientů k TNT rameni: SCRT (5 × 5) → 4 cykly XELOX → TME → 2 cykly XELOX, nebo ke standardnímu rameni LCRT (50 Gy/25 frakcí s konkomitantním kapecitabinem → TME → 6 cyklů XELOX). Primárním cílem bylo 3leté DFS. Při mediánu sledování 35 měsíců byla prokázána non-inferiorita experimentálního ramene, 3letý DFS byl 64,5 % v experimentálním rameni vs. 62,3 % ve standardním rameni (HR 0,883, p < 0,001 pro non-inferioritu). Mezi rameny nebyl rozdíl v době do vzniku metastáz (MFS); (3leté MFS: 77,1 % vs. 75,3 %, p = 0,475), nebo vzniku LR; (3leté LR: 8,4 % vs. 11,0 %, p = 0,461). Studie ale prokázala signifikantní benefit v 3letém OS ve prospěch experimentálního ramene (86,5 % vs. 75,1 %, p = 0,33). Toxicita byla dle očekávání vyšší bylo aplikováno v experimentálním rameni s výskytem G3-4 u 26,5 % vs. 12,6 % pacientů (p < 0,01).

POLISH II

Za TNT přístup k terapii lokálně pokročilého karcinomu rekta lze považovat i již starší POLISH II trial (17), kde bylo 515 pacientů s cT4 nebo fixovanými cT3 nádory rekta randomizováno mezi rameno SCRT (5 × 5) → 3 cykly konsolidační FOLFOX proti LCRT (50,4 Gy/28 frakcí, konkomitantně 5-FU a oxaliplatina). Při mediánu sledování 35 měsíců byl 3letý OS lepší v experimentálním rameni 73 % vs. 65 %, p = 0,046. Ve studii nebyl pozorován rozdíl mezi rameny v R0 resekci (77 % vs. 71 %, p = 0,07), ani v dosažení pCR (16 % vs. 12 %, p = 0,17). Rozdíl v DFS nebyl pozorován (53 % vs. 52 %, p = 0,85). Rozdíly mezi rameny nebyly ani v parametrech pravděpodobnosti vzniku lokální recidivy, vzdálené generalizace, či výskytu pooperačních časných a pozdních nežádoucích účinků. Autoři konstatovali, že vzhledem k lepšímu OS a nižší akutní toxicitě je režim SCRT a konsolidační CHT preferován. Dlouhodobé sledování (medián 7 let) těchto pacientů ve studii POLISH II již ale rozdíl v OS mezi rameny neprokázalo (HR 0,90, p = 0,38) (18). Nabízí se otázka, zda-li vymizení benefitu TNT přístupu po delší době sledování, bylo způsobeno aplikací pouze 3 cyklů konsolidační CHT ve studii POLISH II, nebo podobný „osud" čeká i studie STELLAR a RAPIDO, kde 4 resp. 6 cyklů CHT.

TNT a LCRT

PRODIGE 23

Studie PRODIGE 23 (19) randomizovala 461 pacientů s cT3-4 karcinomy rekta k rameni: standardní neoadjuvantní CHT/RT → TME → 12 cyklů adjuvantní CHT (FOLFOX) versus TNT rameno: 6 cyklů mFOLFIRINOX (5-FU, leukovorin, irinotecan, oxaliplatina) → CHT/RT → TME → 6 cyklů adjuvantní CHT (FOLFOX). Při mediánu sledování 46,5 měsíce byl splněn primární cíl studie 3letý DFS: 76 % vs. 69 %, p = 0,034 ve prospěch TNT ramene. Toto zlepšení bylo podmíněno zejména zlepšením v 3letém metastasis free survival (MFS), které bylo 79 % vs. 72 % ve prospěch TNT ramene. 3letý OS byl 91 % vs. 88 % ve prospěch TNT ramene. TNT rameno vedlo ke zvýšení počtu pCR (28 % vs. 12 %, p < 0,001). I přes jistě více toxický režim TNT ramene 92 % pacientů absolvovalo všech 6 cyklů mFOLFIRINOX, > 95 % pacientů absolvovalo plánovanou CHT/RT v obou ramenech a > 75 % pacientů dokončilo plánovanou adjuvantní CHT. Pacienti v TNT rameni měli méně často progresi do metastatického stadia během neoadjuvance než pacienti v klasickém neoadjuvantním rameni (1 % vs. 5 %, p = 0,030). Mezi rameny nebyl signifikantní rozdíl v míře resekability (92 % vs. 95 %, p = 0,26). Rovněž nebyl rozdíl v dosažení R0 resekce mezi rameny (95 % vs. 94 %) a ani v pooperačních komplikacích. Toxicita mFOLFIRINOX v TNT rameni ve smyslu G3-4 neutropenie byla poměrně nízká (17 %) zejména z důvodu vhodného výběru pacientů (< 75 let, vynechání bolusu 5-FU a aplikací G-CSF).

CAO/ARO/AIO-12

Při zvažování TNT je aktuálně nevyřešená otázka ideální sekvence chemoterapie a LCRT, resp. SCRT k dosažení nejlepší odpovědi. Možností je jednak zahájení terapie LCRT, resp. SCRT s následnou tzv. konsolidační chemoterapií, jednak postup opačný, a tedy indukční chemoterapie s následnou LCRT, resp. SCRT. Tyto dva zcela odlišné přístupy mají jak své výhody, tak nevýhody. Výhodou indukční CHT je časné zahájení systémové terapie k léčbě mikrometastatické nemoci, navíc compliance s léčbou u onkologicky nepředléčeného pacienta je lepší. Na druhou stranu, indukční CHT může negativně ovlivnit následnou compliance s RT, jednak s ohledem na potenciálně vyšší toxicitu, jednak z důvodu selekce rezistentních klonů buněk, ale i z důvodu možné indukce repopulace buněk před RT. Obráceně, zahájení TNT RT může negativně ovlivnit následnou compliance s konsolidační CHT. Srovnání těchto dvou možných přístupů k TNT bylo předmětem studie CAO/ARO/AIO-12 (20, 21). Studie zahrnula 311 pacientů s lokálně pokročilými karcinomy rekta (cT3-4 a/nebo N+), kteří byli randomizováni do ramene s indukční chemoterapií (3 cykly FOLFOX) → LCRT (LD50,4Gy/28 frakcí, konkomitantně 5-FU a oxaliplatina), nebo do ramene s LCRT (LD50,4Gy/28 frakcí, konkomitantně 5-FU a oxaliplatina) → konsolidační chemoterapie (3 cykly FOLFOX). Primární cílem studie bylo dosažení pCR. Sekundárními cíli byla toxicita, compliance a chirurgická morbidita. Pacienti v rameni s indukční CHT dosáhli pCR v 17 % vs. 25 % pacientů v rameni s konsolidační CHT (OR 1,69 ve prospěch konsolidační CHT). Grade 3–4 toxicita LCRT byla nižší (37 % vs. 27 %) a compliance s LCRT byla vyšší (91 % vs. 78 % – aplikace předepsané dávky) v rameni s konsolidační CHT. Na druhou stranu, compliance s CHT byla naopak vyšší v rameni s indukční CHT (92 % vs. 85 % – aplikace předepsaných cyklů). Tedy dle předpokladů modalita, která je v TNT použita jako první, je spojena s lepší compliance a nižší toxicitou, a vice versa. Současně ve studii nebyl pozorován rozdíl mezi rameny ve smyslu chirurgické morbidity, i když medián doby do operace se mezi rameny významně odlišoval (90 dní v rameni s konsolidační CHT vs. 45 dní v rameni s indukční CHT). Rovněž nebyl pozorován rozdíl v dosažení R0 resekce mezi rameny (92 % vs. 90 %).

Tab. 1. *Přehled studií s využitím TNT*

Studie	RAPIDO (15)	STELLAR (16)	PRODIGE 23 (19)	CAO/ARO/AIO-12 (20, 21)	OPRA (22)
Ramena léčby	LCRT → TME → 8× XELOX	LCRT → TME → 6× XELOX	LCRT → TME → 6× FOLFOX	3× FOLFOX → LCRT → TME	8× FOLFOX → LCRT → TME/W+W
	SCRT → 6× XELOX/9× FOLFOX → TME	SCRT → 4× XELOX → TME → 2× XELOX	6× FOLFIRINOX → LCRT → TME → 6× FOLFOX	LCRT → 3× FOLFOX → TME	LCRT → 8× FOLFOX → TME/W+W
Vstupní kritéria	> 1 MR high risk faktor: cT4, cN2, EMVI+, MRF+, extramesorektální LU	cT3-4, nebo cN+	cT3-4	cT3-4, nebo N+	cT3-4, nebo N+
	< 15 cm od análního okraje	< 10 cm od análního okraje	< 15 cm od análního okraje	< 12 cm od análního okraje	Distální rektum → nutnost amputace
pCR	14 % vs. 28 %	12 % vs. 22 %	12 % vs. 28 %	17 % vs. 25 %	41 %* vs. 53 %*
LR	5 % vs. 9 %	8 % vs. 7 %	6 % vs. 4 %	6 % vs. 5 %	6 % vs. 6 %
DM	27 % vs. 20 %	23 % vs. 22 %	25 % vs. 17 %	18 % vs. 16 %	16 % vs. 18 %
DFS/DrTF	70 % vs. 76 %	62 % vs. 65 %	69 % vs. 76 %	73 % vs. 73 %	76 % vs. 76 %
3letý OS	89 % vs. 89 %	75 % vs. 87 %	88 % vs. 91 %	92 % vs. 92 %	NA

**Definováno jako TME-free survival, resp. cCR (clinical complete response)*

OPRA

OPRA trial (22) podobně jako studie CAO/ARO/AIO-12 randomizovala 324 pacientů stadia II a III do ramene s LCRT (50–56 Gy, konkomitantně s 5-FU nebo kapecitabinem) a buď indukční, nebo konsolidační CHT (8 cyklů FOLFOX, nebo 6 cyklů XELOX). Vzhledem k opakovaně pozorované vyšší míře odpovědí primárního nádoru ve studiích s TNT byla v rámci studie OPRA definována následně po TNT možnost buď operace (TME), nebo W+W přístup dle odpovědi na TNT. Při mediánu sledování 35 měsíců, byl 3letý DFS 76 % vs. 76 % pro konsolidační a indukční CHT, respektive. Nicméně, proporce pacientů, která měla zachované rektum ve 3 letech byla vyšší v rameni s konsolidační CHT (3letý TME-free survival byl 41 % v rameni s indukční CHT a 53 % v rameni s konsolidační CHT (p = 0,01)). Nebyl pozorován rozdíl v míře výskytu lokálních recidiv (p = 0,78), vzdálené generalizace (p = 0,78) a OS (p = 0,39). Studie prokázala, že s využitím TNT přístupu (preferenčně sekvence LCRT → konsolidační CHT) je možné pacienty, kteří dosáhli téměř cCR, nebo CR sledovat (W+W) s podobnými výsledky DFS jako u historických kontrol, které byly léčené standardní neoadjuvantní CHT/RT s následnou TME a adjuvantní CHT. Navíc, ve studii nebyl pozorován rozdíl v onkologických výsledcích pacientů, kteří měli TME ihned po re-stagingu proti pacientům, kteří měli TME až po recidivě tumor po období W+W přístupu.

Závěr

Onkologické výsledky TNT přístupu nejsou horší než dlouhodobý standard pro tyto pacienty (neoadjuvantní CHT/RT), a naopak v řadě sledovaných parametrů (pCR, LR, DFS, DMFS, možnost orgán záchovného postupu – W+W) je TNT superiorní proti klasickému neoadjuvantnímu přístupu. Která sekvence TNT (indukční vs. konsolidační chemoterapie) je preferována, je v současnosti předmětem odborné diskuze a při rozhodování o volbě vhodného TNT režimu je potřeba zohlednit například charakteristiky nádoru (patologické, zobrazovací) a také cíle léčby (např. plán orgán záchovného postupu v případě pacientů odmítajících operační řešení).

Argumentem pro zvažování TNT jako nového standardu pro pacienty s lokálně pokročilým karcinomy rekta je i to, že v rámci vstupních kritérií jednotlivých studií se jednalo v naprosté většině o pacienty s klinickým stadiem II a III, což jsou pacienti, které standardně neoadjuvantně léčíme. TNT přístup tedy není vyhrazen pouze pro pacienty s extrémně pokročilými nádory. Přechodně vyšší toxicita TNT nevede, alespoň dle výsledků dotazníku hodnotících kvalitu života, k jejímu zhoršení. Jsme tedy v éře TNT u karcinomu rekta? Z podaného přehledu recentních studií se zdá, že ano.

LITERATURA

1. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. Erratum in: Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv263. PMID: 28881920.
2. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2004;351(17):1731-40. doi: 10.1056/NEJMoa040694. PMID: 15496622.
3. Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med. 1997 Apr 3;336(14):980-7. doi: 10.1056/NEJM199704033361402. Erratum in: N Engl J Med 1997;336(21):1539. PMID: 9091798.
4. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. J Clin Oncol. 2005;23(24):5644-50. doi: 10.1200/JCO.2005.08.144. PMID: 16110023.
5. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2017;18(3):336-346. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28190762.
6. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(3):CD004078. doi: 10.1002/14651858.CD004078.pub2. PMID: 22419291; PMCID: PMC6599875.
7. Zhao L, Liu R, Zhang Z, et al. Oxaliplatin/fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Colorectal Dis. 2016;18(8):763-72. doi: 10.1111/codi.13381. PMID: 27169752.
8. Hong YS, Kim SY, Lee JS, et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2019;37(33):3111-3123. doi: 10.1200/JCO.19.00016. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31593484.
9. Denost Q, Fleming CA, Burghgraef T, et al. MIRECA Collaborative Group (Pubmed Citable). An International Multicenter Prospective Study Evaluating the Long-term Oncological Impact of Adjuvant Chemotherapy in ypN+ Rectal Cancer. Ann Surg. 2022 Oct 28. doi: 10.1097/SLA.0000000000005742. Epub ahead of print. PMID: 36305301.
10. Morris MC, Winer LK, Lee TC, et al. Omission of Adjuvant Chemotherapy in Rectal Cancer Patients with Pathologic Complete Response: a National Analysis. J Gastrointest Surg. 2021;25(7):1857-1865. doi: 10.1007/s11605-020-04749-6. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32728821; PMCID: PMC7388436.
11. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2015;16(2):200-7. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71199-4. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25589192.

12. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. Ann Oncol. 2015;26(4):696-701. doi: 10.1093/annonc/mdu560. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25480874.
13. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, et al. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery ± a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine ± oxaliplatin. Eur J Surg Oncol. 2015;41(6):713-23. doi: 10.1016/j.ejso.2015.03.233. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25911110.
14. Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. Ann Oncol. 2010;21(9):1743-1750. doi: 10.1093/annonc/mdq054. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20231300.
15. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):29-42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6. Epub 2020 Dec 7. Erratum in: Lancet Oncol. 2021;22(2):e42. PMID: 33301740.
16. Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). J Clin Oncol. 2022;40(15):1681-1692. doi: 10.1200/JCO.21.01667. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263150; PMCID: PMC9113208.
17. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. Ann Oncol. 2016;27(5):834-842. doi: 10.1093/annonc/mdw062. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26884592.
18. Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. Ann Oncol. 2019;30(8):1298-1303. doi: 10.1093/annonc/mdz186. PMID: 31192355.
19. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(5):702-715. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33862000.
20. Fokas E, Allgäuer M, Polat B, et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. J Clin Oncol. 2019;37(34):3212-3222. doi: 10.1200/JCO.19.00308. Epub 2019 May 31. PMID: 31150315.
21. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, et al. Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2022;8(1):e215445. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.5445. Epub 2022 Jan 20. PMID: 34792531; PMCID: PMC8603234.
22. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. J Clin Oncol. 2022;40(23):2546-2556. doi: 10.1200/JCO.22.00032. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35483010; PMCID: PMC9362876.

31.
MORAVSKÝ MEZIKRAJSKÝ SEMINÁŘ PRO PNEUMOLOGY
9. MORAVSKÉ PNEUMOONKOLOGICKÉ DNY


Foto: Jakub Mertl

16.–17. 6. 2023
HOTEL ATOM, TŘEBÍČ

VÍCE INFORMACÍ NA
www.kongrespneumologie.cz

https://doi.org/10.36290/xon.2023.010

Problematika posuzování zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku a průkazu osoby zdravotně postižené s výhledem na zapojení praktických a odborných lékařů, včetně onkologů

Libuše Čeledová, Rostislav Čevela
Ústav sociálního a posudkového lékařství,
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni

Článek přehledně seznamuje s problematikou posuzování zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku a průkazu osoby zdravotně postižené. Text je doplněn kazuistikou o posuzování zdravotního stavu pro účely průkazu OZP u muže se seminomem varlete. Autoři navrhují sjednotit posudková kritéria pro posuzování zdravotního stavu pro účely průkazu osoby zdravotně postižené a pro účely příspěvku na péči a tím zjednodušit a zrychlit posudkový proces. Dále navrhují pro zefektivnění posudkového procesu přenést posuzování zdravotního stavu pro účely přiznání příspěvku na zvláštní pomůcku na odborné a praktické lékaře a tak celé řízení pro žadatele zjednodušit.

Klíčová slova: lékařská posudková služba, příspěvek na zvláštní pomůcku, průkaz osoby zdravotně postižené.

The issue of the health condition assessment for the purposes of the special aid allowance and disabled person ID card with the view to the involvement of general practitioners and specialists, including oncologists

The article provides a clear introduction to the issue of the health condition assessment for the purposes of the special aid allowance and disabled person ID card. The text is supplemented with a case report on the health condition assessment for the purposes of a disability certificate of a man with testicular seminoma. The authors propose to unify the assessment criteria for the health condition assessment for the purposes of the disabled person ID card and for the purposes of the care allowance, which would simplify and accelerate the assessment process. Furthermore, in order to make the assessment process more efficient, they propose to transfer the health condition assessment for the purposes of awarding the special aid allowance to specialist and general practitioners so that the entire procedure for the applicant would be simplified.

Key words: medical assessment service, special aid allowance, Disabled Person ID card.

Úvod

Zákon č. 329/2011 Sb., o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením a o změně souvisejících zákonů, upravuje poskytování peněžitých dávek osobám se zdravotním postižením ke zmírnění sociál ních důsledků jejich zdravotního postižení a k podpoře jejich sociálního začleňování, a přiznání průkazu osoby zdravotně postižené. Mezi druhy peněžitých dávek patří příspěvek na mobilitu a příspěvek na zvláštní pomůcku. Druhem nepeněžité dávky (benefitu) je průkaz osoby zdravotně postižené (OZP). Žádost o dávku nebo průkaz OZP se podává písemně na předepsaném tiskopisu na Krajské pobočce ÚP ČR. Nárok na příspěvek na mobilitu má osoba starší jednoho roku, která má nárok na průkaz osoby se zdravotním postižením ZTP nebo ZTP/P, a která se opakovaně v kalendářním měsíci dopravuje nebo je dopravována za úhradu a současně nejsou této osobě poskytovávány vybrané pobytové služby.

Příspěvek na zvláštní pomůcku je jednorázová nároková nepojistná sociální dávka. Nárok

doc. MUDr. Libuše Čeledová, Ph.D.
Ústav sociálního a posudkového lékařství, Lékařská fakulta UK v Plzni
libuse.celedova@lfp.cuni.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):40-46
Článek přijat redakcí: 8. 11. 2022
Článek přijat k publikaci: 13. 1. 2023

na příspěvek na zvláštní pomůcku má osoba se zdravotním postižením charakteru dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu uvedeným v příloze tohoto zákona, a její zdravotní stav nevylučuje přiznání tohoto příspěvku.

Nárok na příspěvek na zvláštní pomůcku poskytovaný na pořízení motorového vozidla nebo speciálního zádržního systému má osoba, která má těžkou vadu nosného nebo pohybového ústrojí, autistickou poruchu s těžkým funkčním postižením anebo těžkou nebo hlubokou mentální retardaci charakteru dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu, a její zdravotní stav nevylučuje přiznání tohoto příspěvku (1, 2, 3).

Zákon č. 329/2011 Sb. je průběžně novelizován a poslední novela zákona, která nabyla účinnosti dnem 1. 1. 2022, přinesla změny v úpravě příspěvku na zvláštní pomůcku, která se rovněž promítla do vyhlášky č. 388/2011 Sb., o provedení některých ustanovení zákona o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením, ve znění pozdějších předpisů. Do přílohy k zákonu č. 329/2011 Sb. bylo ke skupině osob s těžkou vadou nosného nebo pohybového ústrojí s nárokem na příspěvek na zvláštní pomůcku zařazeno nové písmeno „n". Do této položky se řadí osoby s těžkou demencí s neschopností chůze a odkázaností na mechanický vozík, pokud byl vozík osobě předepsán příslušným lékařem a schválen revizním lékařem zdravotní pojišťovny, nebo osoby s těžkou demencí provázenou těžkým syndromem geriatrické křehkosti a imobility prokázané geriatrickým vyšetřením.

Dále mezi osoby, které mohou při splnění všech zákonem stanovených podmínek získat příspěvek na pořízení motorového vozidla a na speciální zádržný systém, byly zařazeny osoby s autistickou poruchou s těžkým funkčním postižením, s opakovanými závažnými a objektivně prokázanými projevy autoagrese nebo heteroagrese přetrvávajícími i přes zavedenou léčbu." (3, 4, 5).

Pro účely průkazu osoby zdravotně postižené lékaři Lékařské posudkové služby posuzují schopnost pohyblivosti a orientace osoby se zdravotním postižením, a zda se jedná o postižení charakteru dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu. Pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku posuzují lékaři LPS rovněž, zda jde o osobu s postižením charakteru dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu podle zvláštního právního předpisu a zdravotní stav nevylučuje poskytnutí příspěvku na zvláštní pomůcku (6, 7).

Dlouhodobě nepříznivý zdravotní stav

Za dlouhodobě nepříznivý zdravotní stav (DNZS) se pro účely tohoto zákona považuje nepříznivý zdravotní stav, který podle poznatků lékařské vědy trvá nebo má trvat déle než 1 rok. Základní podmínkou zdravotního postižení je jeho nepříznivost vycházející z charakteru a tíže postižení a dlouhodobost. Dlouhodobě nepříznivý zdravotní stav znamená tedy přítomnost obou komponent, tj. nepříznivosti a dlouhodobosti, která trvá déle než 1 rok nebo podle poznatků lékařské vědy je předpoklad, že bude trvat déle než 1 rok. Stavy s předpokladem úpravy nepříznivých funkčních důsledků zdravotního postižení do 1 roku do výše uvedených kategorií nepatří (2).

Příspěvek na zvláštní pomůcku

Nárok na příspěvek na zvláštní pomůcku má osoba se zdravotním postižením charakteru DNZS uvedeného v příloze k zákonu č. 329/2011 Sb., a její zdravotní stav nevylučuje přiznání tohoto příspěvku. Mezi zdravotní postižení odůvodňující přiznání příspěvku na zvláštní pomůcku patří těžké vady nosného nebo pohybového ústrojí, těžká sluchová postižení a zdravotní postižení interní povahy způsobující těžké omezení pohyblivosti. Jednotlivá postižení jsou v příloze zákona taxativně vyjmenována. Dále jsou v příloze zákona uvedena zdravotní postižení odůvodňující přiznání příspěvku na zvláštní pomůcku na pořízení motorového vozidla nebo speciálního zádržního systému a také kontraindikace, tj. konkrétní zdravotní stavy vylučující přiznání příspěvku na zvláštní pomůcku.

Zvláštní pomůcka má umožnit osobě sebeobsluhu nebo je potřebná k realizaci pracovního uplatnění, k přípravě na budoucí povolání, k získávání informací, vzdělávání anebo ke styku s okolím; přitom se přihlíží i k dalším pomůckám, zdravotnickým prostředkům, úpravám a předmětům, které osoba využívá. Další podmínkou pro poskytnutí příspěvku na zvláštní pomůcku je, že osoba může zvláštní pomůcku využívat, a to obecně i ve svém sociálním prostředí.

Využívat pomůcku v obecném smyslu znamená, že osoba dokáže pomůcku obsluhovat a používat.

Podmínkou pro poskytnutí příspěvku na zvláštní pomůcku dále je, že se jedná o osobu starší

a) 3 let, je-li příspěvek poskytován na pořízení motorového vozidla, schodolezu, stropního zvedacího systému, svislé zdvihací plošiny, šikmé zvedací plošiny, schodišťové sedačky nebo na úpravu bytu
b) 15 let, je-li tento příspěvek poskytován na pořízení vodicího psa, nebo
c) 1 roku v ostatních případech.

Lékaři LPS se při posuzování zdravotního stavu zabývají pouze zdravotními podmínkami. Plnění ostatních podmínek kontrolují a řeší pracovníci Krajských poboček Úřadu práce (KrP ÚP ČR) (6, 7).

Seznam druhů a typů zvláštních pomůcek, na jejichž pořízení se poskytuje příspěvek, je uveden v příloze č. 1 vyhlášky č. 388/2011 Sb. Podle zákona o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením je možné poskytnout příspěvek na zvláštní pomůcku také na pomůcku, která není uvedena v příloze č. 1 vyhlášky. V takovém případě se při rozhodování o poskytnutí příspěvku na zvláštní pomůcku posuzuje, zda je konkrétní pomůcka z hlediska využití srovnatelná s druhy a typy zvláštních pomůcek uvedených v příloze č. 1 vyhl. č. 388/2011Sb.

Zdravotní postižení charakteru dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu odůvodňující přiznání příspěvku na zvláštní pomůcku a zdravotní stavy vylučující jeho přiznání jsou uvedeny v příloze k tomuto zákonu (3).

Výše příspěvku na zvláštní pomůcku poskytovaného na pořízení motorového vozidla může činit až 200 000 Kč. Součet vyplacených příspěvků na zvláštní pomůcku však nesmí v 60 kalendářních měsících po sobě jdoucích přesáhnout částku 800 000 Kč nebo 850 000 Kč, jestliže byl v této době poskytnut příspěvek na zvláštní pomůcku na pořízení svislé zdvihací plošiny nebo šikmé zvedací plošiny (1). Tabulka č. 1 ukazuje počet dávek tj. příjemců příspěvku na zvláštní pomůcku motorové vozidlo za roky 2016–2020 a výdaje na tuto dávku v mil. Kč.

Tab. 1. *Počet příjemců příspěvku na motorové vozidlo a výdaje za roky 2016–2020 (Zdroj: MPSV, 2021)*

Rok	Příspěvek na zvl. pomůcku – motorové vozidlo	
	počet dávek/příjemců	výdaje (mil. Kč)
2016	2 770	415,1
2017	2 349	362,2
2018	2 719	536,3
2019	2 375	469,6
2020	2 413	480,4

Z uvedených údajů v tabulce č. 1 je patrné, že počet příjemců příspěvku na motorové vozidlo se za sledované pětileté období snížil od roku 2016 do roku 2020 o 13 %, ale výdaje se zvýšily o 14 %.

Průkaz osoby zdravotně postižené

Nárok na průkaz OZP má osoba starší 1 roku s tělesným, smyslovým nebo duševním postižením charakteru DNZS, které podstatně omezuje její schopnost pohyblivosti nebo orientace, včetně osob s poruchou autistického spektra (1, 2).

Nárok na průkaz TP má osoba se středně těžkým funkčním postižením pohyblivosti nebo orientace, včetně osob s poruchou autistického spektra. Středně těžkým funkčním postižením pohyblivosti se rozumí stav, kdy osoba je při DNZS schopna samostatné pohyblivosti v domácím prostředí, v exteriéru je schopna chůze se sníženým dosahem a má problémy při chůzi okolo překážek a na nerovném terénu. Středně těžkým funkčním postižením orientace se rozumí stav, kdy osoba je při DNZS schopna spolehlivé orientace v domácím prostředí a zhoršenou schopnost orientace má jen v exteriéru.

Nárok na průkaz ZTP má osoba s těžkým funkčním postižením pohyblivosti nebo orientace, včetně osob s poruchou autistického spektra. Těžkým funkčním postižením pohyblivosti se rozumí stav, kdy osoba je při DNZS schopna samostatné pohyblivosti v domácím prostředí a v exteriéru je schopna chůze se značnými obtížemi a jen na krátké vzdálenosti. Těžkým funkčním postižením orientace se rozumí stav, kdy osoba je při DNZS schopna spolehlivé orientace v domácím prostředí a v exteriéru má značné obtíže.

Nárok na průkaz ZTP/P má osoba se zvlášť těžkým funkčním postižením nebo úplným postižením pohyblivosti nebo orientace s potřebou průvodce, včetně osob s poruchou autistického spektra. Zvlášť těžkým funkčním postižením pohyblivosti a úplným postižením pohyblivosti se rozumí stav, kdy osoba je při DNZS schopna chůze v domácím prostředí se značnými obtížemi, popřípadě není schopna chůze, v exteriéru není schopna samostatné chůze a pohyb je možný zpravidla jen na invalidním vozíku. Zvlášť těžkým funkčním postižením orientace a úplným postižením orientace se rozumí stav, kdy osoba při DNZS není schopna samostatné orientace v exteriéru. Tabulka č. 2 ukazuje počet držitelů průkazů OZP dle jednotlivých stupňů za roky 2016–2020.

Tab. 2. *Počet držitelů průkazů OZP dle jednotlivých stupňů za roky 2016–2020 (Zdroj: MPSV, 2021)*

Rok	Počet držitelů průkazů OZP v prosinci sledovaného roku		
	TP	ZTP	ZTP/P
2016	22 606	196 557	89 839
2017	26 513	212 069	91 846
2018	30 410	229 998	94 554
2019	33 973	244 901	96 768
2020	36 047	256 887	98 177

Počet držitelů průkazů TP od roku 2016 do roku 2020 vzrostl o 39 % počet držitelů průkazu ZTP o 23,5 % a počet držitelů průkazu ZTP/P o 9,5 %. Držitelé průkazu ZTP a ZTP/P mají nárok na příspěvek na mobilitu, který vyplácí KrP ÚP ČR měsíčně. Dále mají držitelé průkazů ZTP a ZTP/P také nárok na parkovací průkaz OZP a na slevu na jízdném. Osobě, která je držitelem průkazu ZTP nebo průkazu ZTP/P, a průvodci držitele průkazu ZTP/P může být také poskytnuta sleva ze vstupného na divadelní a filmová představení, koncerty a jiné kulturní a sportovní akce. Tyto benefity jsou nenárokové. Další nároky osob, které jsou držiteli průkazu ZTP nebo ZTP/P, upravují jiné právní předpisy. Těmito předpisy jsou např. zákon o daních z příjmů, zákon místních poplatcích, zákon o správních poplatcích, zákon o pozemních komunikacích, zákon o dani z nemovitosti (8).

Zásady posuzování zdravotního stavu pro účely zákona č. 329/2011 Sb.

Pro posuzování zdravotního stavu pro účely přiznání průkazu osoby se zdravotním postižením (OZP) a příspěvku na zvláštní pomůcku platí obecné principy posudkové činnosti, vycházející ze zjištěného stavu věci, o němž nejsou důvodné pochybnosti. Při posuzování zdravotního stavu vychází posudkový lékař zejména z nálezu ošetřujícího lékaře, popřípadě výsledků funkčních vyšetření a výsledků vlastního vyšetření. K posouzení je nutno zdravotní stav posuzované osoby spolehlivě a přesvědčivě zjistit, a to dostatečně objektivizovat jeho tělesné, smyslové a duševní schopnosti příslušným odborným nálezem, eventuálně vlastním zjištěním. Doložené lékařské nálezy a zprávy kromě obecných informací musí obsahovat cílené informace o zdravotním stavu, jež se vztahují k předmětu řízení. Pro posouzení není rozhodující diagnóza zdravotního postižení, ale jeho nepříznivé důsledky na funkční schopnosti (4, 5).

Pro posouzení zdravotního stavu je zejména nezbytné zjistit, zda zdravotní postižení je trvalé nebo dlouhodobé, tj. zda má charakter DNZS s předpokladem trvání déle než rok. Posudkový lékař musí také objektivizovat zdravotní stav odbornými funkčními lékařskými nálezy, které dokládají pohybovou, orientační nebo smyslovou poruchu žadatele. Dále stanoví druh zdravotního postižení a vyhodnotí stupeň funkčního postižení pro účely průkazu OZP. Pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku stanoví druh zdravotního postižení. Posudkový lékař také zváží, zda je potřebné v konkrétním případě přizvat posuzovanou osobu k jednání. Pokud posuzovaná osoba požádá o přítomnost na jednání má jí být vyhověno, i když zákon takovou povinnost neukládá.

Posudek o zdravotním stavu osoby musí splňovat požadavek úplnosti a přesvědčivosti, který spočívá v tom, že posudkový lékař musí spolehlivě zjistit stav věci, o němž nejsou důvodné pochybnosti. V posudkovém zhodnocení se musí posudkově medicínsky vyrovnat se všemi posudkově významnými údaji uváděnými ve shromážděné podkladové dokumentaci, tj. lékařskými nálezy a předchozími posudky vydanými posudkovými orgány u posuzované osoby pro účely řízení o přiznání příspěvku na mobilitu posuzuje schopnost pohyblivosti a orientace. Při posuzování zdravotního stavu vychází zejména z nálezu ošetřujícího lékaře, popřípadě z vý-

sledků funkčních vyšetření a výsledků vlastního vyšetření. Pro posouzení není rozhodující diagnóza zdravotního postižení, ale jeho nepříznivé důsledky na funkční schopnosti (4, 5, 6, 7). Tabulka č. 3 ukazuje počet posouzení zdravotního stavu pro účely příspěvku na motorové vozidlo za roky 2016–2020.

Tab. 3. *Počet posouzení zdravotního stavu pro účely příspěvku na motorové vozidlo za roky 2016–2020 (Zdroj: MPSV, 2021)*

Počet posouzení příspěvku na motorové vozidlo					
auto	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**	**2020**
uznáno	2 878	2 080	2 928	2 404	3 528
neuznáno	4 107	3 002	4 482	3 857	2 489
Celkem	**6 985**	**5 083**	**7 411**	**6 262**	**6 017**

Počet posouzení zdravotního stavu žadatelů o příspěvek na motorové vozidlo se od roku 2016 do roku 2020 snížil o 14 %, což odpovídá i poklesu počtu vyplacených dávek na motorové vozidlo, jak uvádí tab. č. 1. V roce 2016 nebylo uznáno 58 % žádostí o příspěvek na motorové vozidlo, v roce 2020 to bylo 41 % neuznaných žádostí. Důvodem vysokého počtu neuznaných žádostí mohou být nereálná očekávání žadatelů, jejichž zdravotní stav nedopovídá stanoveným legislativním kritériím. U ostatních nepojistných dávek jako je např. příspěvek na péči se počet neuznaných žádostí pohybuje stabilně okolo 10 % ze všech podaných žádostí.

Posuzování zdravotního stavu pro účely přiznání průkazu osoby zdravotně postižené

Při posuzování schopnosti pohyblivosti a orientace pro účely přiznání průkazu OZP Lékař LPS hodnotí zdravotní stav a funkční schopnosti fyzické osoby, a zda jde o DNZS. Funkční dopad následků úrazů, operací a mozkových příhod lze zpravidla posoudit až po skončení rekonvalescence a rehabilitace, když je již zřejmý celkový výsledek léčby. Krátkodobé a přechodné poruchy nelze posudkově hodnotit. Lékař LPS hodnotí, zda jde o podstatné omezení schopnosti pohyblivosti nebo orientace a závažnost funkčního postižení (6, 7).

Při posuzování podstatného omezení schopnosti pohyblivosti a orientace u zdravotního stavu, který není uveden v prováděcím právním předpise, se hodnotí, kterému ze zdravotních stavů v něm uvedených funkční postižení odpovídá nebo je s ním funkčními důsledky srovnatelné. Funkčními schopnostmi se rozumí tělesné, smyslové a duševní schopnosti, znalosti a dovednosti nezbytné pro schopnost pohyblivosti a orientace. Při posuzování se funkční schopnosti fyzické osoby porovnávají se schopnostmi stejně staré fyzické osoby bez znevýhodnění a hodnotí se s využitím běžně dostupných kompenzačních pomůcek. Při posuzování malých dětí, zejména předškolního věku, je třeba odlišit fyziologickou nezralost dítěte v oblasti pohybových a orientačních schopností od patologické limitace způsobené konkrétním zdravotním postižením. Při vyhodnocování tělesných schopností je třeba se zaměřit na celkový somatický stav, funkční stav jednotlivých částí těla a končetin (z hlediska anatomických a funkčních změn), stav a funkci kardiovaskulárního a dýchacího systému, parenchymových orgánů, nosného a pohybového ústrojí se zaměřením na svalovou sílu končetin, vytrvalost svalové kontrakce, funkci motorického reflexu, hybnost a stabilitu kloubů, zejména pak velkých kloubů končetin, páteře a pánve, kontrolu složitých volních pohybů, změny polohy těla. Je třeba popsat způsob chůze, její rozsah a dosah z hlediska vzdálenosti a nároků na povrch a překážky, popř. kompenzační pomůcky nebo jiný náhradní způsob pohybu (lezení, invalidní vozík) (5). Omezení doby platnosti posudku pro účely posouzení průkazu OZP je posudkově odůvodněné v případech, kdy lze očekávat stabilizaci či zlepšení nepříznivého zdravotního stavu s posudkovým dopadem (9). Tabulka č. 4 ukazuje počet posouzení zdravotního stavu pro účely průkazu OZP za roky 2016–2020.

Tab. 4. *Počet posouzení zdravotního stavu pro průkazu OZP za roky 2016–2020 (Zdroj: MPSV, 2021)*

Počet posouzení pro účely průkazu OZP					
OZP	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**	**2020**
I. stupeň (TP)	28 423	22 763	26 027	23 901	18 355
II. stupeň (ZTP)	37 447	33 121	38 410	34 777	31 023
III. stupeň (ZTP/P)	13 798	9 663	10 618	9 441	9 089
neuznáno	7 569	5 775	6 202	5 937	4 424
Celkem	**87 237**	**71 323**	**81 258**	**74 058**	**62 892**

Počet posouzení zdravotního stavu zájemců o průkaz TP je nižší oproti počtu žádostí o průkaz ZTP a ZTP/P, což odpovídá i počtu držitelů uvedených průkazů, viz tabulka č. 2. Od roku 2016 do roku 2020 se snížil počet žádostí o posouzení pro účely průkazu OZP o 28 %. Počet neuznaných žádostí v roce 2016 tvořil 11,5 % a v roce 2020 téměř 15 %, což je nejvíce za sledované pětileté období.

Příspěvek na mobilitu

Posuzování zdravotního stavu pro účely příspěvku na mobilitu je spojeno s posouzením zdravotního stavu pro účely přiznání průkazu ZTP a ZTP/P, jehož držitelé mají ze zákona nárok na příspěvek na mobilitu. Dle novely zákona č. 329/2011 Sb. činí příspěvek na mobilitu od ledna 2 023 900 Kč měsíčně a pro osobu, která využívá po celý kalendářní měsíc zdravotnický prostředek pro dlouhodobou domácí oxygenoterapii nebo zdravotnický prostředek pro domácí plicní umělou ventilaci, a tuto skutečnost krajské pobočce Úřadu práce prokázala potvrzením příslušné zdravotní pojišťovny, činí výše příspěvku na mobilitu od ledna 2023 za kalendářní měsíc 2 900 Kč. Toto navýšení by mělo být platné do konce roku 2024. Tabulka č. 5 ukazuje průměrné měsíční počty příjemců příspěvku na mobilitu.

V letech 2016 a 2017 činila výše příspěvku na mobilitu 400 Kč měsíčně, od ledna 2018 byla částka zvýšena na 550 Kč. Navyšování výdajů na mobilitu, které je patrné z tabulky č. 5, tak není dáno jen zvyšujícím se počtem jeho příjemců, ale i navyšující se částkou příspěvku samého. Bližší údaje, než jsou uvedeny v tabulce č. 5, nebyly k dispozici, ale lze je dovodit z tabulky č. 4, neboť každé osobě, kte-

Tab. 5. *Průměrné počty příjemců příspěvku na mobilitu za roky 2016–2021 (Zdroj: MPSV, 2022)*

Příspěvek na mobilitu	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**
průměrné roční počty příjemců	244 064	250 888	256 527	261 018	262 233	253 906
výdaje v mil. Kč	1 166,6	1 201,5	1 647,6	1 721,2	1 729,2	1 674,3

ré byl uznán průkaz ZTP a ZTP/P byl přiznán současně příspěvek na mobilitu.

Posuzování zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku

Zdravotní postižení odůvodňující přiznání příspěvku na zvláštní pomůcku a zdravotní stavy vylučující jeho přiznání jsou taxativně uvedeny v příloze zákona č. 329/2011 Sb. To znamená, že při posuzování zdravotního stavu nelze použít princip srovnatelnosti jako u posuzování zdravotního stavu pro účely průkazu OZP. Seznam druhů a typů zvláštních pomůcek, na jejichž pořízení se poskytuje příspěvek na zvláštní pomůcku, je uveden v příloze vyhlášky 388/2011 Sb. Při posouzení zdravotního stavu se lékař LPS k jednotlivým pomůckám nevyjadřuje, ale potřebuje vědět, pro účely jaké pomůcky je zdravotní stav posuzován. Lékař LPS se v posudku vyjádří k tomu, zda z obecného hlediska posuzovaný splňuje zdravotní podmínku k přiznání příspěvku na zvláštní pomůcku podle kategorie pomůcek, tj. zda se jedná o osobu s postižením charakteru DNZS.

Při posuzování zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku poskytovaného na pořízení motorového vozidla nebo speciálního zádržního systému se lékař LPS řídí především skutečnostmi, uvedenými v příloze k zákonu č. 329/2011 Sb., tzn. zdravotními postiženími odůvodňujícími přiznání příspěvku (5, 6). V případě posouzení pro účely žádosti o zvláštní pomůcku se platnost posudku nestanovuje (9). Tabulka č. 6 uvádí počet posouzení zdravotního stavu pro účely přiznání příspěvku na zvláštní pomůcku pro osobu s těžkou vadou nosného nebo pohybového ústrojí, pro osobu s těžkým zrakovým postižením a pro osobu s těžkým sluchovým postižením.

Tab. 6. *Počet posouzení pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku za roky 2019–2021 (Zdroj: ČSSZ; 2022)*

Počet posouzení pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku			
Těžké postižení	**2019**	**2020**	**2021**
nosného nebo pohybového ústrojí	2 548	2 466	3 497
zrakové	1 791	1 529	1 348
sluchové	1 027	566	441
Celkem	**5 366**	**4 561**	**5 286**

Od roku 2019 do roku 2021 došlo k navýšení počtu posouzení pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku u osob s těžkým postižením nosného nebo pohybového ústrojí o 28 %, naopak se snížil počet posouzení u osob s těžkým zrakovým postižením v roce 2021 o 32 % a u osob s těžkým sluchovým postižením o 43 %.

Kazuistika – Průkaz osoby zdravotně postižené
Muž, 56 let

Posudkové zhodnocení

Jedná se o dlouhodobě nepříznivý zdravotní stav (DNZS), jehož rozhodující příčinou je u posuzovaného generalizovaný seminom pr. varlete, stav o orchiektomii ze dd.mm.rr. generalizace do retroperitona, skeletu, TU infiltrace či útlak, DDZ, zaveden uretrární stent vpravo pro obstrukci, paliativní CHT od dd.mm. rr., chronická anémie při zák. onemocnění s nutností substituce RES, výrazná námahová dušnost při zák. onemocnění, anxiózně depresivní syndrom v minulosti, stav po APPE v minulosti.

Dopad DNZS na mobilitu je dokladován v lékařské zprávě ze dne dd.mm.rr. podvýživa, kachexie, chování přiměřené, komunikace a řeč přiměřená, orientace všemi směry zachována, paměť přiměřená, intelekt normální, celkově kachektického habitu, bledý kolorit kůže při chron. anemie, hlava + krk bpn, AS pravidelná, ozvy ohraničené, dých. čisté, břicho citlivější v hypogastriu, DKK t.č. s ústupem otoků/jinak otoky do výše pasu/, DKK jinak klinických známek TEN, bez poruchu sluchu, zraku, kontinentní. HKK – svalová slabost, kachektizace, jinak bez poruchy kloubní hybnosti. Páteř, pánev – orientačně bez většího omezení hybnosti, předklon moc netoleruje pro dušnost, stoj a chůze samostatná, chůze je pomalá drobnými krůčky, ujde do 10 metrů. Omezen zejména výraznou námahovou dušností – zadýchává se i při delší řeči. Nauzea při tč. probíhající paliativní CHT.

ORAK FN Plzeň zpráva ze dne dd.mm. rr. přijat k celkově 5. cyklu pal. CHT CBDCA v monoterapii, opět se zajištěním G-CSF, případné rozšíření CHT diskutováno při minulé hospit., vzhledem k dobrému klinickému efektu a dobré toleranci po vzájemné domluvě s pokračujeme v zavedené monoterapii, na žádost pacienta byl odstraněn PM, bez komplikací, močí spontánně, hospit. probíhala bez komplikací, tolerance léčby dobrá, zpráva ze dne dd.mm.rr.CHT ambulantně.

Jedná se o podstatné omezení schopnosti pohyblivosti a to na úrovni těžkého funkčního postižení, zdravotní postižení je srovnatelné s tíží uvedené v odstavci 2 pod písmenem i). Existující porucha zdraví není léčebně zásadně ovlivnitelná, proto platnost posudku – trvale.

Diagnostický souhrn

Generalizovaný seminom pr. varlete, stav o orchiektomii 03/2019, generalizace do retroperitona, skeletu, TU infiltrace či útlak, DDZ, zaveden ureterární stent vpravo pro obstrukci, paliativní CHT oddd.mm.rr., chronická anémie při zák. onemocnění s nutností substituce RES, výrazná námahová dušnost při zák. onemocnění, anxiózně depresivní syndrom v minulosti, stav po APPE v minulosti.

Výrok a odůvodnění

Jde o osobu s těžkým funkčním postižením pohyblivosti nebo orientace, včetně osob s poruchou autistického spektra, ve smyslu ustanovení § 34 odst. 3 zákona č. 329/2011 Sb., o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením a o změně souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

Jde o zdravotní stav, který není uveden v příloze č. 4 k vyhlášce č. 388/2011 Sb., ve znění platném od 1. 1. 2014, ale svým funkčním postižením odpovídá nebo je svými funkčními důsledky srovnatelný se zdravotním stavem uvedeným v odst. 2 písm. i) citované přílohy.

Diskuze

V rámci zákona č. 329/2011 Sb. vypracovala LPS ve sledovaném pětiletém období od roku 2016 do roku 2020 průměrně ročně 75 tisíc posudků pro účely průkazu osoby zdravotně postižené a 6 350 posudků pro účely příspěvku na motorové vozidlo. Počet posudků pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku za tříleté období 2019–2021 činil v průměru 5 tisíc posudků ročně. Dnem 1. března 2020 vstoupil v účinnost zákon č. 228/2019 Sb., kterým se novelizoval zákon č. 329/2011 Sb., o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením. Zákon rozšířil okruh zdravotních postižení pro účely příspěvku na zvláštní po-

můcku o zdravotní postižení interní povahy způsobující těžké omezení pohyblivosti. Údaje o počtu posouzení zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku u osob se zdravotní postižením interní povahy způsobující těžké omezení pohyblivosti nejsou k dispozici. Obdobně tak počet neuznaných žádostí o příspěvek na zvláštní pomůcku za sledované tříleté období. Základem posuzování zdravotního stavu LPS a celé její činnosti je především hodnocení dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu. Také dle zákona o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením má nárok na příspěvek na zvláštní pomůcku osoba se zdravotním postižením charakteru DNZS uvedeným v příloze k tomuto zákonu. Jak uvádí Zvoníková (2020).

„Systémy sociální ochrany reflektovaly až do konce minulého století zdravotní postižení z hlediska ryze medicínského. Medicínský model je charakterizován zdravotním postižením jako patologií stavu a neumí popsat vliv zdravotních problémů na funkční schopnosti, kvalitu života a míru sociálního začlenění, ani na individuální potřeby osoby se zdravotním postižením. Dále zmiňuje, že jsou v současné době vytvářeny předpoklady k přechodu na sociální model zdravotního postižení, které s sebou přináší vytváření podmínek vedoucích ke zvýšení kvality života, samostatnosti, pracovního a sociálního zapojení osob (10). Tento sociální model však neodpovídá posudkovým kritériím pro posuzování zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku, která jsou založena na taxativním výčtu diagnóz. Metodická doporučení pro lékařskou posudkovou službu (LPS) však opakovaně nabádají posudkové lékaře, aby v posudkovém zhodnocení (závěru) uváděli, že jde o osobu s postižením charakteru DNZS podle zákona č. 329/2011 Sb. odůvodňujícím přiznání příspěvku na zvláštní pomůcku. Zároveň je třeba popsat, zda se nejedná/jedná o zdravotní stav vylučující přiznání příspěvku na zvláštní pomůcku (kontraindikaci). Závěrem se v posudku uvádí, o jaké konkrétní zdravotní postižení se jedná tj. jeho název, funkční vymezení, jako např. funkční ztráta obou dolních končetin na podkladě úplné obrny, těžká forma hluchoslepoty atd.

Posudkový lékař provádí posouzení zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku pouze dle §9 odst. 1 až 4 zákona č. 329/2011 Sb. a jeho přílohy, neboť zdravotní stavy odůvodňující a vylučující jeho přiznání jsou taxativně uvedeny v příloze k zákonu. Domníváme se, že taxativním výčtem indexových chorob je popřen princip jak funkčnosti, tak podmínky DNZS, což dokládá např. i doplněný výčet zdravotních postižení odůvodňujících přiznání příspěvku na péči o skupinu č. 4. „Zdravotní postižení interní povahy způsobující těžké omezení pohyblivosti". Zákon tak dává přednost medicínskému modelu posouzení zdravotního stavu pro účely dávek a benefitů ze systému sociálního zabezpečení. I proto bychom považovali za účelné jednak změnit posudkově medicínské podmínky hodnocení zdravotního stavu pro účely přiznání příspěvku na zvláštní pomůcku a v návaznosti na změnu posudkového paradigmatu vyjmout posuzování ze systému sociálního a přenést jej do zdravotnického systému. Při bližší analýze zákona č. 329/2011 Sb. bychom však marně hledali funkční postižení, které je zdůrazňováno v sociálním modelu při posuzování zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku. Obdobně jako předepisují odborní lékaři a částečně i všeobecní praktičtí lékaři (VPL) zdravotnické pomůcky, mohli by schvalovat i příspěvek na zvláštní pomůcku. Odborní kliničtí lékaři, včetně onkologů, jsou lépe obeznámeni jak s potřebami svých pacientů, a to i s ohledem na zdravotnické pomůcky, které již využívají, tak s rozmanitou škálou pomůcek. I pro pacienty by bylo jednodušší obdržet předpis na zdravotnickou pomůcku a schválení příspěvku na zvláštní pomůcku od jednoho lékaře. Lékař, který by pacientovi stanovil diagnózu opravňující k nároku na příspěvek na zvláštní pomůcku dle zákona č. 329/2011 Sb., by tento příspěvek i schválil, což umožňuje taxativní výčet zdravotních stavů odůvodňujících přiznání příspěvku a také stavů vylučujících jeho přiznání. Praktičtí lékaři by pak mohli příspěvek na zvláštní pomůcku předepisovat v případech, kdy by osoba měla současně více zdravotních postižení odůvodňujících přiznání příspěvku, neboť mají komplexní přehled o svých pacientech. Vzhledem k celkovému počtu cca 11 000 posudků ročně, včetně příspěvku na motorové vozidlo, by rozšíření kompetencí o posuzování pro systém sociálního zabezpečení nemělo lékaře časově zatížit. Rovněž již nyní posudkový lékař nestanovuje dobu platnosti posudku pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku, takže by ani v budoucnu nebylo zapotřebí provádět kontrolní lékařské prohlídky.

V případě posuzování zdravotního stavu pro účely průkazu osoby zdravotně postižené hledalo již v minulosti MPSV způsoby zjednodušení a zrychlení jeho posouzení. Jak uvádí Zvoníková (2018) je „…průkaz OZP nástrojem k podpoře mobility OZP a u osob např. s karcinomem prsu (C 50) je přiznáván podle rozsahu a tíže zdravotního postižení na schopnost mobility nebo orientace, a to zejména při závažných poruchách krvetvorby a imunity, neuropatiích, osteoporóze, aj." (11). Zákon říká, že nárok na průkaz OZP má osoba starší 1 roku s tělesným, smyslovým nebo duševním postižením charakteru DNZS, které podstatně omezuje její schopnost pohyblivosti nebo orientace, včetně osob s poruchou autistického spektra. Schopnost pohyblivosti tj. mobility a schopnost orientace osoby hodnotí posudkový lékař i při posuzování příspěvku na péči (PnP). Mobilita a orientace patří mezi 10 posuzovaných základních životních potřeb a kritéria pro posouzení vychází z obdobných posudkových principů a zásad jako pro posouzení průkazu OZP.

K menší zátěži klienta, ale i posudkových lékařů, by přispělo sloučení posuzování pro účely příspěvku na péči a průkazu osoby zdravotně postižené do jednoho posouzení a jednoho posudku se dvěma posudkovými závěry. Rozhodujícím podkladem pro posouzení průkazu OZP by se stalo posouzení stupně závislosti pro účely příspěvku na péči. Rovněž zákonem umožnění princip srovnatelnosti onemocnění, tzn. že pokud jde o zdravotní stav, který není uveden v příloze č. 4 k vyhlášce č. 388/2011 Sb., ve znění platném od 1. 1. 2014, ale svým funkčním postižením odpovídá nebo je svými funkčními důsledky srovnatelný s jiným zdravotním stavem uvedeným v citované příloze, jak dokládá i výše uvedená kazuistika, by přispěl k nastolení nového posudkového paradigmatu pro posuzování pro účely průkazu OZP.

Žadatelé o průkaz OZP preferují především průkaz ZTP a ZTP/P, kam míří většina žádostí. Důvodem je, že průkaz osoby se středně těžkým postižením, tj. průkaz TP, nezakládá pro jeho držitele žádné jiné benefity než na vyhrazené místo k sezení ve veřejných dopravních prostředcích a na přednost při osobním projednávání své záležitosti, vy-

žaduje-li toto jednání delší čekání. Z posudkové praxe vyplývá, že držitelé průkazu TP jsou především neúspěšní žadatelé o průkaz ZTP, viz tabulka č. 2. V roce 2020 vlastnilo průkaz TP 36 047 osob, kdežto průkaz ZTP 256 887 osob. Benefity pro držitele průkazu ZTP a ZTP/P jsme zmiňovali již výše. I z tohoto důvodu se domníváme, že by postačovalo průkaz OZP odstupňovat pouze ve dvou stupních závažnosti ZTP a ZTP/P. Jsme přesvědčeni, že námi navrhované změny v posudkových paradigmatech posuzování osob pro účely zákona o dávkách pro zdravotně postižené osoby by výrazně přispěly jak ke zvýšení komfortu žadatelů o dávky, tak by zefektivnily a výrazně urychlily práci LPS.

Závěr

Dle zákona č. 329/2011 Sb., o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením, posuzují lékaři LPS schopnost pohyblivosti a orientace pro účely přiznání průkazu OZP a zda jde pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku o osobu s postižením charakteru DNZS a zda zdravotní stav nevylučuje poskytnutí příspěvku. Od roku 2016 do roku 2020 se snížil počet posudků pro účely průkazu OZP o 28 %. Lékaři LPS vypracují průměrně ročně 75 tisíc posudků pro účely průkazu osoby zdravotně postižené a 11 000 posudků pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku. Autoři navrhují z důvodu nastavení legislativních medicínských kritérií pro hodnocení zdravotního stavu žadatelů o příspěvek na zvláštní pomůcku (indexové choroby), zrychlení posudkového procesu a většího komfortu žadatelů, převést posuzování na odborné klinické lékaře a všeobecné praktické lékaře.

Pro zrychlení a zefektivnění procesu posuzování zdravotního stavu pro účely průkazu osoby zdravotně postižené autoři navrhují sjednotit posudková kritéria pro přiznání průkazu OZP druhého a třetího stupně s posudkovými kritérii posuzování základních životních potřeb mobility a orientace pro účely posouzení stupně závislosti pro přiznání příspěvku na péči. Navrhují také zrušení průkazu OZP prvního stupně, ze kterého nevyplývají pro jeho držitele požadované benefity.

LITERATURA

1. Zákon č. 329/2011 Sb., o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením, ve znění pozd. předpisů.
2. Čeledová L, Čevela R. Laskavý průvodce po sociálních dávkách. Praha: Karolinum; 2020.
3. Vyhláška č. 388/2011 Sb., o provedení některých ustanovení zákona o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením, ve znění pozd. předpisů.
4. Ministerstvo práce a sociálních věcí. Instrukce č.9/2021. Sjednocení postupu při palikaci vyhlášky č. 442/2021Sb., kterou se mění vyhláška č. 388/2011 Sb., o provedení některých ustanovení zákona o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením, ve znění pozd. předpisů.
5. Ministerstvo práce a sociálních věcí. Úplné znění instrukce č. 2/2016 se zapracováním dodatků č. 1 až 3. posuzování zdravotního stavu pro účely zákona č. 329/2011 Sb., o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením, ve znění pozd. předpisů.
6. Česká správa sociálního zabezpečení. Metodický pokyn ředitelky odboru posudkové služby č. 5/2020. Posuzování zdravotního stavu pro účely zákona č. 329/2011 Sb., o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením a o změně souvisejících zákonů, ve znění pozd. předpisů.
7. Česká správa sociálního zabezpečení. Metodický pokyn ředitelky odboru posudkové služby č.2/2022. Postup OSSZ/PSSZ/MSSZ Brno a ČSSZ při součinnosti s Krajskými pobočkami Úřadu práce ČR v řízeních pro účely nepojistných systémů sociálního zabezpečení.
8. Zvoníková A. Posuzování vad a poruch sluchu. Reviz. Posud.Lék. 2016;19(2):79-81.
9. Venclová J. Dlouhodobě nepříznivý zdravotní stav a kontrolní prohlídky ve vztahu k závažným poruchám zdraví. Reviz. Posud. Lék. 2018;21(2):39-43.
10. Zvoníková A. Modely zdravotního postižení a kompenzace důsledků zdravotního postižení. Reviz. Posud. Lék. 2020;23(1-2):35-38.
11. Zvoníková A, Pirochová J. Posuzování zdravotního stavu osob s karcinomem prsu. Reviz. Posud. Lék. 2018;21(3-4):89-95.

Připravujeme do Onkologie
2023
2

HLAVNÍ TÉMA – NÁDORY PANKREATU
- Prekancerózy karcinomu pankreatu – diagnostika a management
- Chirurgická léčba resekabilního a hraničně resekabilního karcinomu slinivky břišní
- Je v současné době indikována chirurgická léčba jaterních metastáz adenokarcinomu pankreatu?
- Role radioterapie v léčbě nádorů pankreatu
- Personalizovaná terapie karcinomu pankreatu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY
- Rekonstrukce prsu a radioterapie
- Renální karcinom a cystické renální léze – léčba a prognóza na základě primární diagnostické stratifikace
- Vliv cílené léčby BRAF a MEK inhibitory u melanomu na imunitní systém

SDĚLENÍ Z PRAXE
- Hidradenokarcinóm vyrastajúci v podpazuší – opis zriedkavého prípadu
- Pacientka s upgradujícím gangliogliomem
- Komplexní terapeutický přístup zajišťující dlouhodobé přežívání pacientky s opakovaně metastatickým adenokarcinomem Vaterské papily

VYCHÁZÍ V KVĚTNU

SOLEN MEDICAL EDUCATION

https://doi.org/10.36290/xon.2023.011

Nevoidný melanóm ako diagnostický problém

Paula Ďuríková
Dermatovenerologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

Nevoidný melanóm je jeden z najťažšie diagnostikovateľných typov malígneho melanómu, keďže klinicky ako aj histopatologicky pripomína bežný, najčastejšie intradermálny a compound melanocytový névus. Táto zriedkavá lézia sa vymyká konvenčným predstavám o morfológii malígnej melanocytovej neoplázie. Ide o agresívny nádor. Jeho zlá prognóza je v kontraste s jeho organizovanou architektúrou pripomínajúcou banálny nezhubný útvar. Značná časť diagnostiky melanocytových neoplázií stojí na princípe subjektívneho hodnotenia lézie a preto zvýšenie povedomia o tomto zriedkavom type malígneho melanómu môže napomôcť rozhodovaciemu procesu v prípadoch interpretačných nejasností.

Kľúčové slová: nevoidný melanóm, dermatoskopia, histopatológia, melanocytový névus.

Nevoid melanoma as a diagnostic problem

Nevoid melanoma is one of the most difficult types of malignant melanoma to diagnose. Most often, it is clinically and histopathologically similar to the common intradermal and compound melanocytic nevus. This rare lesion defies conventional ideas about the morphology of malignant melanocytic neoplasm. It is an aggressive tumor. Its poor prognosis is in contrast to its organized architecture, which resembles a banal benign lesion. A significant part of the diagnostic process in cases of melanocytic neoplasms is based on the subjective assessment of the lesions. Therefore, increasing awareness of this rare type of malignant melanoma can aid decision-making in cases of interpretative uncertainties.

Key words: nevoid melanoma, dermoscopy, histopathology, melanocytic nevus.

Úvod

Nevoidný melanóm (NM) je považovaný za jeden z najťažšie diagnostikovateľných typov malígneho melanómu (MM). Práve táto skutočnosť mu v literatúre vyslúžila prívlastok „Lawyer's melanoma". Podľa údajov z rokov 1995–2001 tvorilo v Spojených štátoch Amerických oneskorenie a nerozpoznanie diagnózy MM dermatológom, alebo dermatopatológom až 13 % z celkového počtu sporov o zanedbanie lekárskej starostlivosti, čo mu vyslúžilo 2. miesto v rebríčku predmetu týchto súdnych sporov vo všetkých medicínskych oblastiach (1). Vo viacerých aspektoch imituje NM benígny melanocytový névus, avšak biologicky je charakteristický lokálnymi rekurenciami a schopnosťou metastázovať, čo korešponduje s vlastnosťami ostatných typov MM (2). Ide o relatívne vzácny typ melanocytovej neoplázie, pričom tvorí menej ako 1 % z celkového počtu MM (3). Presná definícia NM nie je celkom ustálená, existuje značná medzizdrojová variabilita pri popise tejto jednotky, z klinického a histopatologického hľadiska. Pre ustálenie pojmov využívaných v našej práci sme zvolili definíciu podľa Cooka a kol. (2018), ktorá bola použitá pri koncepcii klasifikácie kožných nádorov podľa World Health Organization: „Nevoidný melanóm je subtyp melanómu kože, ktorý klinicky a histopatologicky pripomína bežný najčastejšie intradermálny a compound melanocytový névus." (4).

Klinické charakteristiky

Spoľahlivé klinické dáta poskytuje nedávny systematický prehľad, ktorý analyzoval klinické, morfologické a epidemiologické charakteristiky 33 prípadov NM (5). Najčastejšie ide o palpovatelnú, papulóznu až nodulárnu léziu, avšak zriedkavejšie sa vyskytuje aj makulárny variant. Povrch môže byť verukózne zbrázdený. Lézie sú najčastejšie lokalizované na trupe a končatinách, sú homogénne pigmentované, symetrické, ostro ohraničené, svetlohnedej a hnedej farby. Epidemiologicky NM demonštruje rovnomernú distribúciu medzi oboma pohlaviami a širokú škálu postihnutých vekových skupín od 1 do 83 rokov, pričom priemerný vek v čase diagnózy je 52 rokov (5, 6, 7). Z analýz dostupných súborov

MUDr. Paula Ďuríková
Dermatovenerologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava
durikova16@uniba.sk

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):47-50
Článek přijat redakcí: 26. 10. 2022
Článek přijat k publikaci: 5. 11. 2022

vyplýva, že pacienti s NM mali negatívnu osobnú aj rodinnú anamnézu (8). Ani jeden z vyššie uvedených príznakov nie je špecificky prítomný len v prípade NM. Naopak všetky z uvedených môžu nasvedčovať aj diagnóze benígneho melanocytového névu a teda nevylučujú najvýznamnejšiu diferenciálne diagnostickú jednotku. Nešpecifický charakter vyššie uvedených klinických znakov ilustruje dôvod, prečo je NM jeden z najťažšie diagnostikovateľných typov MM.

Dermatoskopia

Dermatoskopicky má väčšina NM névu-podobný obraz. Na základe globálnej dermatoskopickej morfológie je možné väčšinu NM rozdeliť do 3 hlavných skupín (8):

1. Nevus-like NM (48 %) pripomína benígny névus, dermatoskopicky je charakterizovaný vzorom dlažobných kociek („cobblestone"). Medzi ďalšie dermatoskopické znaky tohto typu NM patria míliam podobné cysty (38,4 %), nepravidelné globuly (46,1 %) a atypické vaskulárne štruktúry (46,1 %).
2. Amelanotický NM (29,6 %) s klinicky a dermatoskopicky absentujúcou pigmentáciou, pri ktorých býva jediným hodnotiteľným dermatoskopickým kritériom atypický vaskulárny vzor (75 %), menej často bodkovité alebo glomerulárne cievy.
3. Multikomponentný NM (14,8 %), pri ktorom sú prítomné klasické dermatoskopické kritériá MM, ako je modrobiele závojovanie (75 %), nepravidelná pigmentácia (75 %), atypická pigmentová sieť (25 %).

Zmiešaný NM (7,4 %) sa nedá zaradiť do ani jednej z predchádzajúcich skupín, nevykazuje žiadne špecifické dermatoskopické kritériá MM, býva ostro ohraničený a môže pripomínať seboroickú keratózu.

Pri celotelovom preventívnom vyšetrení pohľadom, ako aj po dôkladnom odbere anamnestických dát od pacienta nemusí diagnóze NM nasvedčovať žiaden zo získaných údajov. Rozšírenie klinického vyšetrenia o dermatoskopiu zvýši jeho senzitivitu a špecificitu v diagnostike MM (bez stanovenia morfologického podtypu) na zhodných 90 %, v porovnaní so samotným vyšetrením pohľadom, ktoré dosahuje senzitivitu 71 % a špecificitu 81 % (9). Dermatoskopia v niektorých prípadoch NM demaskuje diskrétne morfologické známky malignity (10). Práve existencia nádorov ako je NM, ale aj skutočnosť, že klinické známky malignity nemusia byť prítomné v MM menších ako 5 mm hovoria v prospech celotelovej dermatoskopie ako potenciálne život zachraňujúceho postupu (11). Selekcia lézií voľným okom s až následnou aplikáciou dermatoskopického vyšetrenia nemusí odhaliť skoré MM alebo MM bez typických klinických charakteristík. Konečný výsledok však neovplyvní len samotná detekcia dermatoskopických kritérií svedčiacich pre malignitu, ale aj aplikácia dostatočne nízkeho excízneho prahu, čo platí najmä pri léziach ako je NM, kde sú aj dermatoskopické znaky malignity relatívne diskrétne (12).

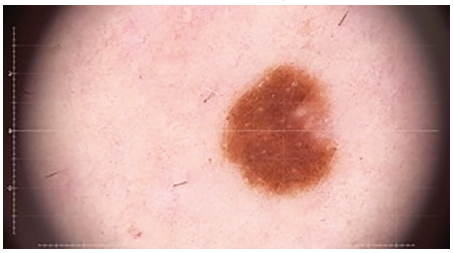
Histopatológia

Histopatologický obraz je podobne ako klinický chudobný na znaky svedčiace pre malignitu. Relatívne organizovaná architektonika lézie pri nízkom zväčšení imponuje benígny melanocytový névus. Až podrobná analýza na cytologickej úrovni môže demaskovať diskrétne znaky svedčiace o dignite nádoru (13).

Na základe mikroskopickej architektúry je možné NM rozdeliť do 3 hlavných typov:

A. „Nested" NM je zriedkavá lézia klinicky aj histopatologicky simulujúca junkčný névus. Malígne bunky sú v oblasti dermo-epidermálnej junkcie. Až sériové histopatologické sekcie môžu odhaliť infiltratívny komponent. Bunky sú usporiadané do hniezd imitujúcich benígny junkčný névus. Správnej histopatologickej diagnóze môžu napovedať konfluujúce hniezda, hniezda atypického tvaru a veľkosti, atypia a pleomorfizmus buniek, melanocyty ojedinele prítomné nad úrovňou junkcie.
B. Papilárny NM je symetrický, ostro ohraničený, bunky sú malé a monomorfné, s hlbšími vrstvami sa zmenšujú, čo môže imitovať maturáciu. Zápalový infiltrát často úplne absentuje. Medzi histopatologické znaky napovedajúce správnej diagnóze patria hniezda melanocytov v hlbšej dermis, ktoré sú väčšie ako tie v plytších vrstvách, cytologicky atypické bunky, početné mitózy a hypercelularita lézie.
C. Nodulárny NM je plochá alebo kopulovitá papula, imitujúca compound nevus. Tieto lézie majú nevýrazný junkčný komponent, intradermálny je organizovaný do hniezd. Bunky sú malé, névu podobné. Diagnóze NM nasvedčuje len zvláštny tvar a nepravidelná distribúcia dermálnych hniez melanocytov, cytologická atypia najmä v hlbších oblastiach lézie a častá závažná solárna elastóza okolitej kože (14).

Obr. 1. *Dermatoskopický obraz nevus-like NM na dolnej končatine (archív autorky)*



Rovnako ako konvenčná mikroskopia, ani *in vivo* konfokálny mikroskopický obraz nie je bohatý na špecifické známky malignity. Prítomné môžu byť atypické bunky v suprabazálnej a junkčnej vrstve epidermy. Vzhľadom na nedostatok epidermálneho a junkčného komponentu môže však detekcia už tak diskrétnych zmien byť ešte komplikovanejšia ako v bežnom histopatologickom obraze (15).

Hlavnou diferenciálne diagnostickou jednotkou pre NM je benígny melanocytový névus. Imunohistochemicky imituje NM maturáciu, a teda jav charakteristický pre benígny melanocytový névus, kedy sú markery melanocytovej diferenciácie pozitívne v povrchových a negatívne v hlbších častiach lézie. V prípade NM môže byť prítomný gradient farbenia HMB-45, s pozitivitou klesajúcou s pribúdajúcou hĺbkou. Zvláštnym paradoxom je, že v lézii, ktorá vykazuje histopatologické a imunohistochemické známky maturácie má dobrú diagnostickú výťažnosť index proliferačnej aktivity Ki-67. Pri farbení Ki-67, dosahuje NM v niektorých oblastiach lézie hodnotu až 40 % (16). Pre porovnanie, névy vykazujú hodnoty okolo 5 %, väčšina MM dosahuje hodnoty 13 až 30 % (17). Pri

diferenciácií NM od mitoticky aktívneho névu môže byť cenným nástrojom farbenie p16. Úplná strata pozitivity farbenia p16 bola demonštrovaná u 70 % prípadov NM. Tento znak tiež koreloval so stratou génu CDKN2A (chromozóm 9p21) (18, 19). PReferentially expressed Antigen in MElanoma (PRAME) je ďalšie imunohistochemické farbenie, ktoré je využívané v diagnostike MM. Úroveň expresie PRAME antigénu bola asociovaná s proliferačným a metastatickým potenciálom buniek MM, pričom úlohu má aj pri hodnotení resekčných okrajov. Pozitivita PRAME môže napomôcť pri diferencovaní diskrétnych známok NM pri léziach, ktoré boli histopatologicky identifikované ako intradermálny névus. Reaktivita PRAME demaskuje aj zdánlivo benígne monomorfné intradermálne uložené bunky NM, ktoré sú usporiadané v hniezdach (20, 21).

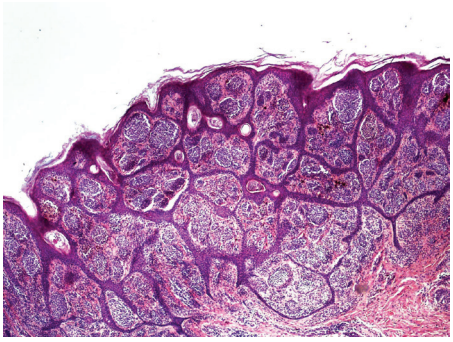
Ďalšou modernou metódou v diagnostike melanocytových lézií s nevýpovednou histopatológiou je využitie metódy Fluorescence in situ hybridization (FISH). Diagnostické testy, ktoré produkujú kvantitatívne dáta majú potenciál redukovať inherentnú subjektivitu diagnostického procesu. Intenzita a počet jadrových signálov sú numericky vyjadriteľné hodnoty, čo pridáva diagnostike na objektivite. Bunky MM často vykazujú viaceré genetické aberácie, ktoré absentujú v benígnych melanocytových léziach. Klonálne chromozomálne zmeny detekované metódou FISH naznačujú zlyhanie kritických kontrolných bodov tumor-supresorov, ktoré normálne bránia ďalšiemu deleniu buniek po výskyte mitotickej chyby. MM demonštruje vysokú mieru genomickej heterogenity. Vývoj sond pre FISH za touto skutočnosťou zaostáva a preto je negatívna prediktívna hodnota tejto metódy zatiaľ nejasná (22). Existujú len veľmi limitované dáta opisujúce molekulárne charakteristiky NM. Z dostupnej analýzy 11 prípadov vyšetrených pomocou technológie cieleného sekvenovania novej generácie bolo 7 prípadov pozitívnych na mutáciu NRAS a zároveň wild-type na BRAF, 2 boli pozitívne na mutáciu BRAF, a 2 boli wild type na BRAF aj NRAS. Vzhľadom k skutočnosti, že mutácia BRAF je najčastejšou podmieňujúcou mutáciou v patogenéze MM, je výrazná dominancia NRAS mutácií v tejto, aj keď malej, kohorte NM pozoruhodným nálezom (23). Pre potvrdenie hypotézy o kauzálnom súvise NRAS mutácií so vznikom NM bude však nutných viac dôkazov.

NRAS mutácie sú interpretované ako nepriaznivý prognostický faktor, charakteristický pre agresívne nádory s nízkou mierou prežívania. Vývoj cielených terapeutických možností ovplyvňujúcich aktivitu mutantného NRAS, refraktérneho voči inaktivačným enzýmom doposiaľ nepriniesol uspokojivé výsledky. Jednou z príčin tejto skutočnosti sú nepriaznivé alosterické pomery molekuly kódovanej mutovaným génom. Dôvodom na opatrný optimizmus môžu byť najnovšie dáta hodnotiace efekt blokády horizontálnych a vertikálnych signalizačných dráh NRAS, (napr. MEK inhibítormi), ktoré demonštrovali efekt na predĺženie prežívania bez progresie ochorenia (24). V liečbe neresekovateľného alebo metastatického NRAS mutovaného melanómu však majú aktuálne najvýznamnejšiu úlohu inhibítory kontrolných bodov imunitných dráh. Štúdia analyzujúca PD-L1 status NM doposiaľ nebola realizovaná.

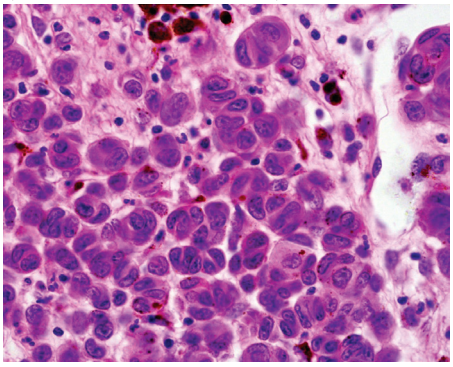
Prognóza

Podľa najnovšej revízie Európskych diagnostických odporúčaní pre MM ale aj odporúčaní American Joint Committee on Cancer (AJCC), sú najdôležitejšími prognostickými faktormi MM: vertikálna hrúbka nádoru (Breslowova hĺbka), prítomnosť histopatologicky definovanej ulcerácie a počet mitóz na mm2 (AJCC už nezohľadňuje tento parameter). Podľa nedávného systematického prehľadu, ktorý analyzoval histopatologické znaky v 20 prípadoch NM, bola priemerná Breslowova hrúbka v čase excízie 2 mm, ulcerácia a regresné štruktúry sú invariabilne neprítomné (14, 25, 26). Relatívne organizovaná architektonika NM vytvorila základ pre hypotézu o pozitívnom prognostickom význame tohto typu MM. Táto hypotéza však nebola potvrdená, miera metastatického rozsevu a letality dosahuje pri 3-ročnej perióde sledovania zhodne až 37,5 % (27). Pre porovnanie, pri prognostickej analýze 123 360 prípadov invazívneho MM (bez ďalšej špecifikácie morfologického podtypu) bola miera letality počas 3-ročnej periódy sledovania 10 % (28).

Obr. 2. *Nevoidný melanóm (2×). Proliferácia melanocytov usporiadaná do melanocytových hniezd imponujúcich benígny melanocytový névus (29)*



Obr. 3. *Nevoidný melanóm (40×). Bunky NM s atypiami vytvárajú malé hniezda čo môže imponovať benígny melanocytový névus. Jadrá melanocytov NM sú veľké a obsahujú výrazné jadierka (30)*



Vyššia miera letality NM demonštrovaná v niekorých súboroch zrejme reflektuje jeho sťaženú a teda často oneskorenú diagnostiku, vedúcu k vyššej Breslowovej hrúbke v čase excízie. Nepriaznivým prognostickým faktorom NM je aj prítomnosť mutácií NRAS. MM s týmito mutáciami sú vysoko agresívne, a sú asociované s nižšou mierou prežívania. Napriek tejto skutočnosti možnosti liečby NRAS mutovaných melanómov zaostávajú za ich BRAF mutovanými náprotivkami (24).

Záver

NM sa vymyká konvenčným predstavám o morfológii malígnej melanocytovej neoplázie. Napriek tomu, že vo viacerých aspektoch imituje benígny melanocytový névus, ide o nádor s relatívne zlou prognózou. Predkladaný prehľad stručne zhŕňa klinické, dermatoskopické a histopatologické charakteristiky tejto zriedkavej melanocytovej neoplázie. Zvýšenie interdisciplinárneho povedomia o tomto zriedkavom type MM medzi dermatológmi, dermatopatológmi ako aj onkológmi môže napomôcť rozhodovaciemu procesu v prípadoch interpretačných nejasností.

LITERATURA

1. Crowson AN. Medicolegal aspects of Neoplastic Dermatology. Mod Pathol. 2006;19(2):148-154.
2. Tsujimura M, Kaku Y, Yasuhide T, et al. Maturing papillomatous nevoid melanoma in the scalp mimicking recurrent melanocytic nevus: A case report of previously undescribed subtype of nevoid melanoma. Pathol Int. 2022;72(1):59-64.
3. Cabrera R, Recule F. Unusual clinical presentations of malignant melanoma: A review of Clinical and histologic features with special emphasis on dermatoscopic findings. Am J Clin. Dermatol. 2018;19(1):15-23.
4. Elder DE, Massi D, Scolyer R, et al. WHO Classification of Skin Tumours IARC WHO Classification of Tumours, 4th Edition. Lyon: IARC; 2018.
5. Pampena R, Lai M, Lombardi M, et al. Clinical and dermoscopic features associated with difficult-to-recognize variants of cutaneous melanoma. JAMA Dermatol. 2020;156(4):430-440.
6. Kossard S, Wilkinson B. Small cell (naevoid) melanoma: A clinicopathologic study of 131 cases. Aust J Dermatol. 1997;38(1):54-58.
7. Blessing K, Evans AT, Al-nafussi A. Verrucous naevoid and keratotic malignant melanoma: A Clinico-Pathological Study of 20 cases. Histopathology. 1993;23(5):453-458.
8. Longo C, Piana S, Marghoob A, et al. Morphological features of naevoid melanoma: Results of a multicentre study of the International Dermoscopy Society. Br J Dermatol. 2015;172(4):961-967.
9. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, et al. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: A Meta-analysis of studies performed in a clinical setting. Br J Dermatol. 2008;159(1):669-676.
10. Argenziano G, Briatico G, Brancaccio G, Clinical Clues to Avoid Missing Melanoma When Morphology is Not Enough. Dermatol Pract Concept. 2021;11(4):41-43.
11. Lee KJ, Soyer PH. Future developments in teledermoscopy and total body photography. Int J Dermatol Venereol. 2019;2(1):15-18.
12. Argenziano G, Catricalà C, Ardigo M, et al. Seven-point checklist of dermoscopy revisited. Br J Dermatol. 2011;164(4):785-790.
13. Zulauf EE, Connors JC, Hardy MA, et al. Use of fluorescence in situ hybridization for diagnosis of rare Nevoid Melanoma: A case report. FASTRAC. 2021;1(1):1-4.
14. Massi G, LeBoit PE. Histological diagnosis of Nevi and melanoma. Darmstadt: Springer; 2014.
15. Martín-Alcalde J, Gamo-Villegas R, Floristán-Muruzábal MU, et al. Nevoid melanoma: Dermoscopic and in vivo reflectance confocal microscopic aspects in 4 cases. JAAD Case Rep. 2021;11(2):132-136.
16. Tinca AC, Friciu C, Niculescu R, et al. Nevoid melanoma - the unique histological and immunohistochemical appearance. Bull Transilv Univ. 2022;15(64):25-32.
17. Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, et al. Immunohistochemical characteristics of melanoma. J Cutan Pathol. 2008;35(5):433-444.
18. Mesbah Ardakani N, Singh S, Thomas C, et al. Mitotically active nevus and nevoid melanoma: A Clinicopathological and Molecular Study. Am J Dermatopathol. 2020;43(3):182-190.
19. Koh SS, Lau SK, Roehmholdt B, et al. Immunohistochemistry of p16 in nevi of pregnancy and nevoid melanomas: a clinical follow-up study. J Clin Path. 2021;20:(7).
20. Lohman ME, Steen AJ, Grekin RC, North JP. The utility of PRAME staining in identifying malignant transformation of melanocytic Nevi. J Cutan Pathol. 2021;48(7):856-862.
21. Gassenmaier M, Hahn M, Metzler G, et al. Diffuse PRAME Expression Is Highly Specific for Thin Melanomas in the Distinction from Severely Dysplastic Nevi but Does Not Distinguish Metastasizing from Non-Metastasizing Thin Melanomas. Cancers. 2021;13(15):1-15.
22. North JP, Garrido MC, Kolaitis NA, et al. Fluorescence in situ hybridization as an ancillary tool in the diagnosis of ambiguous melanocytic neoplasms. Am J Surg Pathol. 2014;38(6):824-831.
23. Cook MG, Massi D, Blokx WA, et al. New insights into naevoid melanomas: A clinicopathological reassessment. Histopathol. 2017;71(6):943-950.
24. Salzmann M, Pawlowski J, Loquai C, et al. MEK inhibitors for pre-treated, NRAS-mutated metastatic melanoma: A multi-centre, retrospective study. Eur J Cancer. 2022;166:24-32.
25. McNutt NS, Urmacher C, Hakimian J, et al. Nevoid malignant melanoma: Morphologic patterns and immunohistochemical reactivity. J Cutan Pathol. 1995;22(6):502-517.
26. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. part 1: Diagnostics: Update 2022. Eur J Cancer. 2022;170:236-255.
27. Zembowicz A, McCusker M, Chiarelli C, et al. Morphological Analysis of nevoid melanoma. Am J Dermatopathol. 2001;23(3):167-175.
28. Sacchetto L, Rosso S, Comber H, et al. Skin melanoma deaths within 1 or 3 years from diagnosis in Europe. Int J Cancer. 2021;148(12):2898-2905.
29. Wozniak L, Zielinski KW. Skin Tumors-P6231204. In: commons.wikimedia.org [Internet]. 2011 Jun 23. [cited 2022 oct 30]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Skin_Tumors-P6231204.jpg (CC BY-SA 3.0) https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode.
30. Wozniak L, Zielinski KW. Skin Tumors-069.jpg. In: commons.wikimedia.org [Internet]. 2011 Sep 7. [cited 2022 nov 5]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Skin_Tumors-069.jpg (CC BY-SA 3.0) https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode.

E-SHOP

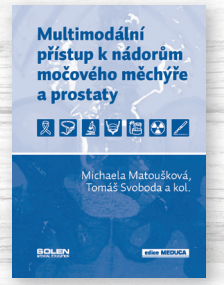
SOLEN MEDICAL EDUCATION

Vydáváme knihy oceňované odbornými lékařskými společnostmi

Prohlédněte si **ukázky publikací** dostupných v našem e-shopu na **www.solen.cz**



Cena děkana LF UP za významnou publikační činnost za rok 2013 v kategorii monografie a 2. místo v literární soutěži České internistické společnosti.



Cena České onkologické společnosti za nejlepší knižní publikaci 2017 a také 1. místo v soutěži České urologické společnosti o nejlepší vědeckou publikaci za rok 2017 v kategorii „Monografie nebo postgraduální učební text".

Elektronické verze publikací ke stažení ZDARMA





https://doi.org/10.36290/xon.2023.012

Mechanismy rezistence na imunoterapii melanomu

Linda Řandová[1], Ondřej Kodet[1, 2, 3]
[1]Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha
[2]Anatomický ústav, 1. LF UK, Praha
[3]BIOCEV – Biotechnologické a biomedicínské centrum, Akademie věd a Univerzity Karlovy ve Vestci u Prahy

Léčba melanomu za posledních 12 let zaznamenala významný pokrok. Jejím základem je imunoterapie pomocí inhibitorů kontrolních bodů imunity tzv. check-point inhibitorů. Navzdory dlouhodobé terapeutické odpovědi, které lze dosáhnout, se u řady pacientů tato forma léčby potýká s nižší mírou terapeutických odpovědí a selháním i po úvodní dobré léčebné odpovědi. Tyto léčebné komplikace jsou předmětem řady studií, které se snaží zdokumentovat jednotlivé mechanismy jak primární, tak i sekundární rezistence na imunoterapii melanomu. V práci je ucelený popis soudobých znalostí o jednotlivých mechanismech rezistence na tuto formu léčby melanomu.

Klíčová slova: melanom, check-point inhibitory, rezistence primární a sekundární.

Mechanisms of resistance to melanoma immunotherapy

The treatment of melanoma has seen significant progress over the past 12 years. Its basis is immunotherapy using check-point inhibitors. Unfortunately, despite the long-term therapeutic response that can be achieved, many patients experience lower rates of therapeutic responses and failure with this form of treatment even after an initial good treatment response. These treatment complications are the subject of many studies that document individual mechanisms of primary and secondary resistance to melanoma immunotherapy. The study comprehensively describes contemporary knowledge about particular resistance mechanisms to melanoma treatment.

Key words: melanoma, check-point inhibitors, primary and secondary resistence.

Úvod

Imunoterapie melanomu pomocí check-point inhibitorů je základním pilířem jak léčby metastazujícího melanomu, tak i léčby adjuvantní, případně v současné době se rozvíjející i léčby neoadjuvantní. Velkou výhodou imunoterapie je dlouhodobá terapeutická odpověď a možnost použití této terapie i u pacientů, kteří nevykazují nádorovou somatickou mutaci v genu BRAF. Poměrně zásadní nevýhodou je výrazně nižší počet terapeutických odpovědí než u pacientů léčených cílenou terapií BRAF a MEK inhibitory, popřípadě i pomalejší nástup účinku terapie. Terapeutická odpověď se v některých případech může skrývat i za úvodní progresí onemocnění, kdy tento stav označujeme jako tzv. pseudoprogresi onemocnění (Obr. 1). V některých případech je úvodní progrese výrazná a tento stav je nově označován jako hyperprogrese (1). I když tyto termíny nemají přesnou definici, charakterizují doposud ne zcela pochopené mechanismy terapeutické odpovědi, či jejího selhání. Studium a přesné zmapování nádorové rezistence na imunoterapii bude klíčové pro další rozvoj nádorové imunoonkologie. V základním popisu této problematiky můžeme rozlišit primární formu rezistence a sekundární, neboli získanou formu rezistence na check-point inhibitory (2).

Primární rezistence na check-point inhibitory

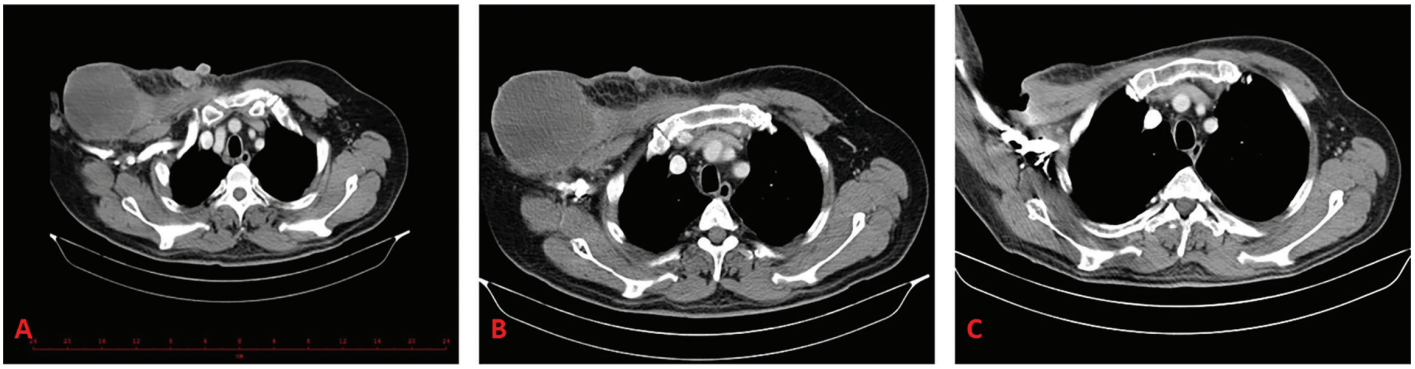
Primární rezistence se vyskytuje u pacientů, kteří na terapii check-point inhibitory neodpovídají již v samotném počátku terapie. V případě anti-CTLA-4 se jedná o poměrně vysoké procento pacientů dosahující až 80–85 %, kteří nevykazují terapeutickou odpověď (hod-



doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.
Dermatovenerologická klinika, VFN a 1. LF UK, Praha
ondrej.kodet@vfn.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):51-56
Článek přijat redakcí: 28. 11. 2022
Článek přijat k publikaci: 3. 1. 2023

Obr. 1. *Příklad pseudoprogrese u pacienta (ročník 1969), metastatické postižení pravé axily. A před léčbou, B dva měsíce po zahájení imunoterapie anti-PD-1, C po roce terapie*

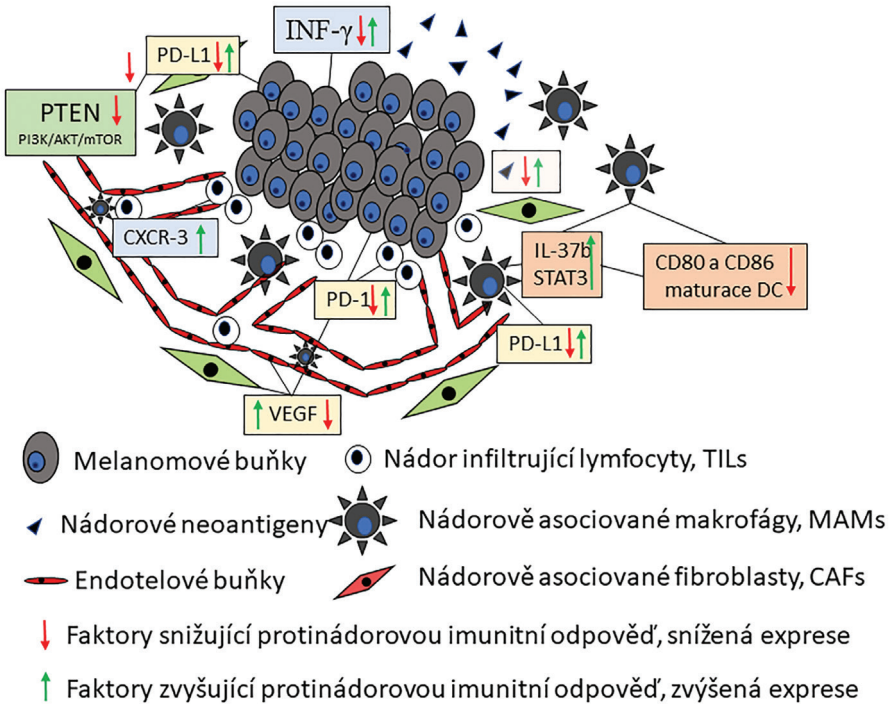


noceno dle standardizovaných RECIST kritérií) (3, 4). V případě protilátek anti-PD-1 je procento pacientů bez terapeutické odpovědi okolo 50–60 % (5–7). Nejlepší odpovědi lze dosáhnout při kombinované terapii anti-CTLA-4 a anti-PD-1 (ipilimumab a nivolumab, okolo 65 %), i když je tato kombinovaná terapie zatížena vyšším množstvím nežádoucích účinků 3. a 4. stupně (8). V obou případech se jedná o velkou skupinu pacientů, kteří nevykazují na poměrně nákladná léčebná schémata žádnou, nebo jen minimální, terapeutickou odpověď. Bohužel neexistuje jednoznačný prediktivní biomarker, který by byl schopen stratifikovat pacienty dle potencionální terapeutické odpovědi, navíc i různorodost jednotlivých mechanismů odpovědných za nádorovou rezistenci na imunoterapii je poměrně rozmanitá. Mezi hlavní mechanismy patří (Obr. 2):

i) nedostatečné uvolňování neoantigenů, případně stimulace neoantigeny a nízká mutační zátěž;
ii) nedostatečná nádorová infiltrace nádorově infiltrujícími lymfocyty (TILs);
iii) absence T-lymfocytů s expresí PD-1 a nedostatečná infiltrace nádorově asociovanými makrofágy (TAMs) s expresí PD-L1 v biopsiích nádorů v úvodu terapie;
iv) přítomnost vrozeného transkripčního „podpisu" rezistence na anti-PD-1 (IPRES – innate PD-1 RESistance);
v) nedostatečná signalizace interferonu γ (INF-γ) (9 –13).

Základní princip funkce imunitního systému vychází ze schopnosti antigenní stimulace. Melanom patří mezi nádory s nejvyšším mutačním zatížením a možností stimulace imunitního systému. Některé nádory (i melanom) však nejsou schopny dostatečné prezentace antigenu imunitnímu systému, nebo neutváří v dostatečné míře antigeny, které lze rozpoznat jako cizorodé. Pro tyto mechanismy je zcela zásadní proces odlišení nádorových buněk od buněk zdravých tkání a klíčové rozpoznání tzv. nádorově specifických antigenů (TSA, Tumor Specific Antigens) a nádorově asociovaných antigenů (TAA, Tumor Associated Antigens) T-lymfocyty. I v případě melanomu existují studie s dokumentovanou recidivou onemocnění po aplikaci protinádorové vakcíny u TAA negativních melanomů (14). Naproti tomu u pacientů s melanomem, kde dochází k dostatečnému uvolňování TAA a TSA, je pozorována lepší terapeutická odpověď na imunoterapii (15). Zásadní je dostatečná aktivace $CD8^+$ a $PD\text{-}1^+$ T-lymfocytů v periferní krvi neoantigeny pacienta a následné rozpoznání „vlastní" nádorové tkáně těmito antigenně stimulovanými T-lymfocyty (16). Jak bylo zmíněno, melanom vykazuje poměrně výrazné mutační zatížení, které koreluje i s expozicí UV záření, a především i s lepší terapeutickou odpovědí na imunoterapii. Některé práce však poukazují na korelaci vyššího mutačního zatížení a infiltrace $CD8^+$ T-lymfocyty v nádoru nebo dokonce i se zvýšenou expresí PD-L1 v nádoru. Samotná exprese PD-L1 je v některých nádorech pro následnou terapeutickou odpověď na check-point inhibitory (anti-PD-1) zcela zásadní (17). Nejvýznamnější klinické studie s check-point inhibitory ukazují také daleko lepší terapeutickou odpověď u pacientů s expresí PD-L1 v melanomech a jejich metastázách než u pacientů s ná-

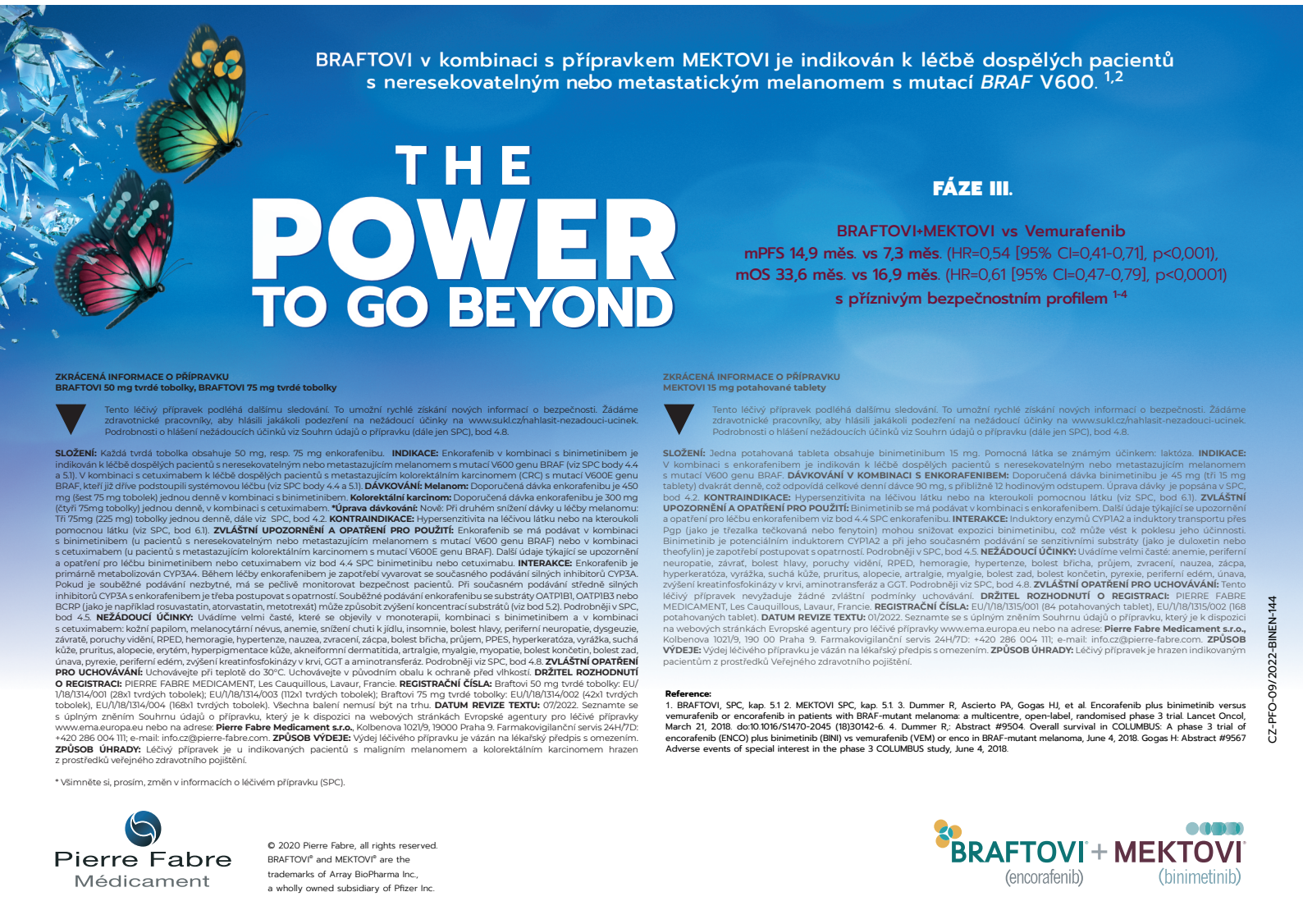
Obr. 2. *Zjednodušené schéma nádorového mikroprostředí melanomu s faktory, které ovlivňují protinádorovou imunitní odpověď*



dorem bez exprese. Ve studii s kombinací ipilimumabu a nivolumabu, ale i pouze při monoterapii nivolumabem, bylo pozorováno signifikantně lepší prodloužení přežití do progrese (PFS) u pacientů s expresí PD-L1 než u pacientů bez exprese (5, 8, 18). Ve studii s pembrolizumabem bylo u PD-L1 pozitivních pacientů pozorováno dokonce lepší celkové přežití (OS), PFS a míra terapeutických odpovědí než u PD-L1 negativních (19). Z těchto klinických studií vyplývá, že exprese PD-L1 může být pro následnou terapii melanomu check-point inhibitory zásadní a jedná se tedy o poměrně spolehlivý biomarker. Bohužel celá řada pacientů s dostatečnou expresí PD-L1 ale také nevykazuje terapeutickou odpověď na anti-PD-1 terapii a na druhé straně někteří pacienti bez exprese PD-L1 z této terapie profitují (5, 8, 18, 20). V tomto kontextu se ukazuje, že exprese PD-L1 v melanomu je nápomocný (suboptimální) biomarker predikující terapeutickou odpověď. Pro studium rezistence na imunoterapii jsou zajímavé práce, které se zaměřují na mechanismy, jež mohou ovlivňovat expresi PD-L1. Několik studií i u jiných nádorů prokázalo korelaci mezi ztrátou PTEN genu a upregulací exprese PD-L1 přes aktivaci signalizace PI3K/AKT/mTOR (21). U melanomu a jeho (*in vivo* i *in vitro*) modelů však ztráta exprese PTEN genu vedla ke zmenšení a potlačení TILs infiltrátu a aktivitě T-lymfocytů. Navíc v melanomovém modelu ztráta PTEN genu významně nezměnila expresi PD-L1, což naznačuje, že regulace a snížená exprese PD-L1 nemusí být hlavním mechanismem imunitní rezistence vyplývající ze ztráty PTEN genu (22).

Aby bylo možné účinně aktivovat T-lymfocyty, musí antigen prezentující buňky (DC, dendritické buňky) podstoupit proces zvaný maturace. Při tomto procesu zvyšují DC svou schopnost stimulovat T-lymfocyty posílenou expresí kostimulačních molekul potřebných pro aktivaci T-lymfocytů, jako jsou molekuly MHC I. a II. třídy, CD80, CD86 a CD40 (23). I tento mechanismus aktivace imunitního systému může být narušen. Jedním z mechanismů může být exprese IL-37b, který potlačuje maturaci a funkci DC snížením exprese CD80 a CD86 prostřednictvím signální dráhy ERK/S6K/NF-kB (24). Funkce DC může být potlačena při signalizaci STAT3, jejíž inhibice přispívá k infiltraci nádoru DC a TILs a významně se podílí na komunikaci mezi nádorovými melanocyty a buňkami imunitního systému. Tato komunikace vede k indukci dalších faktorů s imunosupresivním působením na maturaci DC jako je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), IL-10 a transformující růstový faktor beta (TGF-β) (25, 26).

Nádory mohou používat řadu imunitních úhybných mechanismů včetně zabránění T-lymfocytům infiltrovat nádorovou tkáň. Samotná infiltrace nádoru závisí na předchozí antigenní stimulaci imunitního systému a na schopnosti nádoru atrahovat buňky imunitního systému. V procesu infiltrace nádoru T-lymfocyty byl identifikován chemokinový receptor CXCR-3, který může být v tomto procesu významný stimulátor. V nádorovém myším modelu melanomu byl CXCR-3 silně exprimován v řadě podskupin T-lymfocytů a při



následné transfekci jeho ligandem CXCL9, došlo k významnému zvýšení infiltrace CD4+ i CD8+ T-lymfocytů do melanomu (27). V melanomech s početnějším nádorovým infiltrátem CD8+ T-lymfocytů byla navíc prokázána exprese CXCL-9 a CXCL-10 (28). Význam v procesu infiltrace hraje i INF-γ, který zprostředkovává signalizaci mezi Treg lymfocyty, Th-lymfocyty a cytotoxickými T-lymfocyty. STAT3 signalizace inhibuje produkci CXCL-10 nádorově asociovanými myeloidními buňkami a následně dochází i ke snížení exprese INF-γ a infiltraci T-lymfocytů v melanomu. Při inhibici STAT3 dochází ke zvýšené expresi CXCR-3 a následné podpoře infiltrace CD8+ T-lymfocyty do nádoru (29).

Další molekulou ovlivňující nádorovou infiltraci TILs je VEGF, jehož exprese i zvýšená sérová koncentrace je spojena s progresí melanomu (30). VEGF snižuje adhezi T-lymfocytů k endotelu kapilár a nově utvořeným cévám potlačením exprese mezibuněčné adhezní molekuly 1 (ICAM-1) a vaskulární buněčné adhezní molekuly 1 (VCAM-1) v endotelových buňkách (31). Zvýšená exprese VEGF v nádorech byla spojena s imunosupresivními podněty, a dokonce i s nižší nádorovou infiltrací TILs. Cílená inhibice exprese VEGF byla spojena s vyšším TILs infiltrátem v melanomu a byla následována zesílenou expresí CXCL-10 a CXCL-11, které podporují prozánětlivé prostředí nádoru (32). V další studii bylo prokázáno, že VEGF zvyšuje expresi IL-10 a prostaglandinu E2 (PGE2), což vede ke zvýšené hladině Fas ligandů a následné indukci apoptózy CD8+ T-lymfocytů. Při cílené inhibici VEGF i v tomto modelu došlo ke zvýšené infiltraci TILs v melanomu (32). V klinických studiích s anti-CTLA-4 a anti-PD-1 byla retrospektivně prokázána vyšší exprese VEGF u pacientů bez terapeutické odpovědi než u pacientů, kteří na terapii odpovídali (33).

Mechanismů primární rezistence je zdokumentována celá řada, některé se navíc potencují a prolínají. Z terapeutických možností se jedná o mechanismy obtížně ovlivnitelné a překonatelné, i když případně poukazují na možnosti např. kombinované terapie cílené terapie a imunoterapie, nebo i kombinace s jinými inhibitory, jako jsou např. inhibitory VEGF, nebo inhibitory PI3K/AKT signalizace (22, 34).

Získaná rezistence na check-point inhibitory

Získaná rezistence se objevuje u pacientů, u kterých dochází k relapsu onemocnění po úvodní terapeutické odpovědi. V současné době jsou mechanismy získané rezistence hůře zmapovány, ale předpokládá se, že mnohé z nich budou pravděpodobně podobné těm, které jsou základem primární rezistence. S mechanismy přirozené selekce se mohou postupně vyvinout (selektovat) nádorové buňky s epigenetickými změnami, které propůjčují schopnost odolávat imunitnímu systému (35). Příkladem takové vlastnosti je ztráta exprese β2-mikroglobulinu, který je součástí molekul MHC I. třídy a přispívá k jejich funkční (správné) expresi. V preklinické studii pacientů s melanomem léčených imunoterapií byla ztráta β2-mikroklobulinu v průběhu léčby spojena s nižší schopností rozpoznávat nádorové antigeny CD8+ T-lymfocyty a také se ztrátou exprese molekul MHC I. třídy (36, 37). Dalším z možných mechanismů získané rezistence je mutace v genu JAK 1/2, která je odpovědná za sníženou citlivost nádorových buněk na signalizaci INF-γ a byla detekována u pacientů, kteří vykazovali selhání imunoterapie po úvodní dobré terapeutické odpovědi (38). Po expozici nádorových buněk IFN-γ, který je produkován aktivovanými T-lymfocyty, se aktivuje JAK 1/2 kináza a následně dochází k fosforylaci STAT proteinu. Tato signální dráha JAK/STAT je odpovědná za buněčnou proliferaci, diferenciaci, migraci a apoptotickou buněčnou smrt. Získaná mutace v genu JAK poté tuto signalizaci nekontrolovatelně aktivuje (38, 39). INF-γ však také vede i k up-regulaci exprese PD-L1 na nádorových buňkách, čímž se podílí na senzibilizaci nádoru na terapii check-point inhibitory (40). Získaná rezistence se navíc může vyskytnout na úrovni jednotlivé buňky, přičemž nádorové buňky mění svoji genovou expresi v reakci na signalizaci imunitních buněk z nádorového mikroprostředí (35). Příkladem těchto mechanismů je navození exprese PD-L1 v nádorových buňkách pod vlivem signalizace INF-γ, navíc exprese PD-L1 patří mezi mechanismy jak primární, tak i získané rezistence, což ukazuje na plasticitu nádorových buněk a jejich schopnost unikat obranným mechanismům jedince a léčebné strategii (35, 41).

Další markery kontrolních mechanismů imunitního systému a jejich exprese je spojena se získanou rezistencí na imunoterapii. Jedná se o gen 3 aktivující lymfocyty (LAG-3), imunoglobulin T-lymfocytů a mucinovou doménu 3 obsahující aktivátor lymfocytů (TIM-3), které byly exprimovány u pacientů, u kterých došlo k selhání terapie check-point inhibitory (42). Cílená blokace TIM-3 v myším melanomovém modelu vede ke zlepšení přežití a expresi INF-γ s následnou proliferací a infiltrací CD8+ T-lymfocytů v melanomech. Exprese LAG-3 byla detekována v PD-L1 pozitivních melanomech, což může naznačovat roli LAG-3 při procesech podílejících se na úniku melanomu před imunitním systémem (42, 43).

Střevní mikrobiom – jeden z možných klíčů k rezistenci?

Střevní mikrobiom je stále více uznávaným faktorem, který může ovlivnit imunologické chování jedince a v kontextu s nádorovou problematikou i terapeutickou odpověď na check-point inhibitory. Vliv mikrobiomu je hojně diskutován v celé řadě odvětví medicíny, ale v léčbě onkologických onemocnění mu byla věnována pozornost až se zavedením terapie check-point inhibitory, a především při hledání mechanismů rezistence na tuto léčbu. Bylo zjištěno, že pacienti s terapeutickou odpovědí na check-point inhibitory mají odlišný střevní mikrobiom od pacientů, kteří terapeutickou odpověď nevykazují. Samotné mechanismy spojující mikrobiom a imunologickou odpověď pacientů jsou zatím ne zcela jednoznačně vysvětlitelné, ale navzdory tomu se jedná o nezanedbatelný faktor, který ovlivňuje imunologické chování a pravděpodobně i terapeutickou odpověď na imunoterapii.

První práce upozorňující na vliv střevního mikrobiomu na terapeutickou odpověď na check-point inhibitory u pacientů s melanomem byla publikována v roce 2015, na základě studie 25 pacientů léčených ipilimumabem. V této práci byla zjištěna lepší protinádorová odpověď u pacientů s přítomnými střevními bakteriemi *Bacteroides* (*B. fragilis* a/nebo *B. thetaiotaomicron*) a *Burkholderiales cepacia* (44). V myším melanomovém modelu bylo dosaženo, po obohacení myší střevní mikroflóry cíleně o druhy *Bifidobacterium*, resp. *B. breve* a *B. longum*, zlepšené terapeutické odpovědi

na anti-PD-L1 protilátku, dále došlo k výrazně vyšší infiltraci nádoru CD8+ T-lymfocyty (45). V následujících studiích bylo prokázáno celé spektrum bakterií, které se mohou podílet na příznivé střevní mikroflóře pro adekvátní imunologickou odpověď na check-point inhibitory (46). Poměrně revoluční jsou ale práce poukazující na možnost „transplantace stolice", resp. přenos střevního mikrobiomu od pacientů s dobrou odpovědní na check-point inhibitory pacientům bez terapeutické odpovědi, a tak se pokusit zvrátit nepříznivé imunologické chování těchto pacientů (47). Z klinických a preklinických studií, kde byl hodnocen střevní mikrobiom, vyplývá, že např. terapie širokospektrými antibiotiky před léčbou či v úvodu terapie check-point inhibitory může výrazně nepříznivě ovlivnit jak stav mikrobiomu pacienta, tak i terapeutickou odpověď (48).

Samotný mechanismus funkce a stimulace imunitního systému cestou střevního mikrobiomu je poměrně komplikovaný a zatím i nedostatečně prostudovaný jev. Práce doposud publikované na toto téma přinášejí poměrně zajímavé informace, které však bude nutné ověřit ve velkých multicentrických studiích. Z prvních experimentálních a preklinických studií vyplývá, že pacienti léčeni anti-PD-1, kteří měli přítomné bakterie rodu *Faecalibacterium*, mají větší poměr cirkulujících CD4+ a CD8+ T-lymfocytů. U pacientů, kteří terapeutickou odpověď nevykazovali, byly přítomné bakterie rodu *Bacteriodales*, navíc u těchto pacientů byly vyšší hodnoty cirkulujících Treg lymfocytů s méně aktivovanou expresí zánětlivých cytokinů (49). V další práci bylo prokázáno, že skupina pacientů s terapeutickou odpovědí měla opět odlišný mikrobiom (převážně zastoupení *Faecalibacterium*) oproti pacientům bez odpovědi (převážně *Bacteroides*). Navíc pacienti s terapeutickou odpovědí měli vyšší hladinu CD25 (α řetězec receptoru pro IL-2) a nižší zastoupení cirkulujících Treg lymfocytů a nižší zastoupení α4+β7+ T-lymfocytů (50). V myším melanomovém modelu bylo po podání střevního mikrobiomu od pacientů s terapeutickou odpovědí na check-point inhibitory dosaženo vyšší infiltrace TILs s CD8+ T-lymfocyty oproti myším, kde byl podán mikrobiom od pacientů bez terapeutické odpovědi. V myších s mikrobiomem od pacientů s odpovědí bylo prokázáno vyšší zastoupení vrozených efektorových buněk (CD45+, CD11b+, Ly6G+) s odpovídající deplecí v myeloidních buňkách (CD11b+, CD11c+). V nádorech u myší s mikrobiomem od pacientů bez odpovědi byl vyšší počet Th (pomocných) 17 lymfocytů (49, 51). Poměrně zásadní je práce Tanoue a jeho spolupracovníků, kteří studovali složení střevního mikrobiomu od zdravých jedinců a podařilo se jim identifikovat soubor 11 kmenů (7 *Bacteroidales* a 4 druhů jiných než *Bacteroidales*), které následně naočkovali do myšího modelu. V tomto modelu poté došlo ke zvýšení CD8+ T-lymfocytů v epitelu tlustého střeva, ale navíc byla pozorována významná up-regulace genů regulujících INF-γ, konkrétně CXCL9 a CXCL10. Tento střevní mikrobiom byl navíc schopen potencovat efekt anti-PD-1 a anti-CTLA-4 v myším modelu karcinomu tlustého střeva, kde byla patrná exprese INF-γ a infiltrát CD8+ T-lymfocytů s expresí granzymu B v nádorovém stromatu. Granzym B je efektorovou molekulu cytotoxických T-lymfocytů a DC s vysokou expresí HLA molekul I. třídy (52). Tyto práce podporují domněnku, že specifický mikrobiom má schopnost buď imunostimulační nebo imunosupresivní a podílí se na „výchově" a utváření vrozené i adaptabilní imunity se schopností těchto buněk následně prostupovat do mikroprostředí nádoru (52).

Další předpoklad efektu vychází z domněnky, že může existovat podobnost mezi střevním mikrobiomem a nádorovými neoantigeny, kdy střevní mikroflóra stimuluje imunitní systém s podporou usnadněné infiltrace nádoru TILs (53). Jednou z možných hypotéz je i metabolický efekt střevního mikrobiomu, který může ovlivnit protinádorovou imunitní odpověď i v jiných místech než ve stěně střevní. Stimulace imunitního systému vychází z metabolitů specifické střevní mikroflóry. U pacientů s melanomem a s terapeutickou odpovědí byla detekována např. kyselina anakardová (a 82 dalších metabolitů) (54).

I když je studium problematiky střevního mikrobiomu v biologii melanomu relativně novým trendem, jedná se pravděpodobně o významný faktor, který ovlivňuje imunitní systém pacienta i případnou terapeutickou odpověď na check-point inhibitory. Zásadní může být role mikrobiomu v překonání mechanismů rezistence na imunoterapii. Z doposud publikovaných studiích bude zásadní a zcela revoluční zvládnutí techniky „transplantace mikrobiomu", který je spojený s terapeutickou odpovědí pacientům bez terapeutické odpovědi a následnému případnému navození terapeutické odpovědi i u těchto pacientů.

Závěr

Imunoterapie check-point inhibitory patří mezi revoluční mezníky terapie onkologických onemocnění a právem byla za jejich objevení v roce 2018 udělena Nobelova cena za medicínu (James P. Allison za CTLA-4 a Tasuku Hondžó za PD-1). Terapeutické odpovědi jsou u melanomu poměrně různorodé a nadále je celá řada pacientů, kteří na tato léčiva nevykazují žádnou nebo jen minimální terapeutickou odpověď. Významným problém je ale i selhání terapie v průběhu léčby po úvodní, mnohdy i velice dobré, terapeutické odpovědi. Studium mechanismů rezistence je klíčové k nalezení nových terapeutických postupů a léčebných kombinací, které by dokázaly tuto formu terapie posílit a ještě více zefektivnit (55). Na druhé straně studium mechanismů rezistence přináší cenné znalosti, které poukazují na molekuly (biomarkery) s prediktivním potenciálem jak terapeutické odpovědi, tak i možné recidivy onemocnění (56).

Práce byla podpořena:
Centrum nádorové ekologie – Výzkum nádorového mikroprostředí v organizmu podporujícího růst a šíření nádoru.

Registrační číslo:
CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000785.

LITERATURA

1. Frelaut M, du Rusquec P, de Moura A, et al. Pseudoprogression and Hyperprogression as New Forms of Response to Immunotherapy. BioDrugs. 2020;34(4):463-476. doi:10.1007/s40259-020-00425-y.

2. Gide TN, Wilmott JS, Scolyer RA, et al. Primary and acquired resistance to immune check-point inhibitors in metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 2018;24(6):1260-1270. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2267.

3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-723. doi:10.1056/NEJMoa1003466.

4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. N Engl J Med. 2011;364(26):2517-2526. doi:10.1056/NEJMoa1104621.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2019;381(16):1535-1546. doi:10.1056/NEJMoa1910836.
6. Robert C, Long G V., Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372(4):320-330. doi:10.1056/NEJMoa1412082.
7. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). Lancet. 2017;390(10105):1853-1862. doi:10.1016/S0140-6736(17)31601-X.
8. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(11):1480-1492. doi:10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
9. Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, et al. IFN-γ-related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. J Clin Invest. 2017;127(8):2930-2940. doi:10.1172/JCI91190.
10. Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, et al. Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. Cell. 2016;165(1):35-44. doi:10.1016/j.cell.2016.02.065.
11. Vilain RE, Menzies AM, Wilmott JS, et al. Dynamic changes in PD-L1 expression and immune infiltrates early during treatment predict response to PD-1 blockade in Melanoma. Clin Cancer Res. 2017;23(17):5024-5033. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0698.
12. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. N Engl J Med. 2014;371(23):2189-2199. doi:10.1056/NEJMoa1406498.
13. Jiang T, Shi T, Zhang H, et al. Tumor neoantigens: From basic research to clinical applications. J Hematol Oncol. 2019;12(1). doi:10.1186/s13045-019-0787-5.
14. Jäger E, Ringhoffer M, Altmannsberger M, et al. Immunoselection in vivo: Independent loss of MHC class I and melanocyte differentiation antigen expression in metastatic melanoma. Int J Cancer. 1997;71(2):142-147. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19970410)71:2<142::AID-IJC3>3.0.CO;2-0.
15. McGranahan N, Furness AJS, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune check-point blockade. Science (80-). 2016;351(6280):1463-1469. doi:10.1126/science.aaf1490.
16. Gros A, Parkhurst MR, Tran E, et al. Prospective identification of neoantigen-specific lymphocytes in the peripheral blood of melanoma patients. Nat Med. 2016;22(4):433-438. doi:10.1038/nm.4051.
17. Nowicki TS, Hu-Lieskovan S, Ribas A. Mechanisms of Resistance to PD-1 and PD-L1 Blockade. Cancer J (United States). 2018;24(1):47-53. doi:10.1097/PPO.0000000000000303.
18. Long G V, Larkin J, Ascierto PA, et al. melanoma and other skin tumours 1112PD PD-L1 expression as a biomarker for nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) and NIVO alone in advanced melanoma (MEL): A pooled analysis. Ann Oncol. 2016;27:379-400. doi:10.1093/annonc/mdw379.7.
19. Carlino M, Ribas A, Gonzalez R, et al. Abstract CT004: KEYNOTE-006: PD-L1 expression and efficacy in patients (Pts) treated with pembrolizumab (pembro) vs ipilimumab (IPI) for advanced melanoma. In: American Association for Cancer Research (AACR); 2016:CT004-CT004. doi:10.1158/1538-7445.am2016-ct004.
20. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015;373(1):23-34. doi:10.1056/NEJMoa1504030.
21. Parsa AT, Waldron JS, Panner A, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. Nat Med. 2007;13(1):84-88. doi:10.1038/nm1517.
22. Peng W, Qing Chen J, Liu C, et al. Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy Analysis and interpretation of data (statistical analysis and bioinformatic analysis): HHS Public Access. Cancer Discov. 2016;6(2):202-216. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0283.
23. Ni K, O'Neill H. The role of dendritic cells in T cell activation. Immunol Cell Biol. 1997;75(3):223-230. doi:10.1038/icb.1997.35.
24. Wu W, Wang W, Wang Y, et al. IL-37b suppresses T cell priming by modulating dendritic cell maturation and cytokine production via dampening ERK/NF-κB/S6K signalings. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2015;47(8):597-603. doi:10.1093/abbs/gmv058.
25. Lindenberg JJ, van de Ven R, Lougheed SM, et al. Functional characterization of a STAT3-dependent dendritic cell-derived CD14 + cell population arising upon IL-10-driven maturation . Oncoimmunology. 2013;2(4):e23837. doi:10.4161/onci.23837.
26. Emeagi PU, Maenhout S, Dang N, et al. Downregulation of Stat3 in melanoma: Reprogramming the immune microenvironment as an anticancer therapeutic strategy. Gene Ther. 2013;20(11):1085-1092. doi:10.1038/gt.2013.35.
27. Hong M, Puaux AL, Huang C, et al. Chemotherapy induces intratumoral expression of chemokines in cutaneous melanoma, favoring T-cell infiltration and tumor control. Cancer Res. 2011;71(22):6997-7009. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-1466.
28. Harlin H, Meng Y, Peterson AC, et al. Chemokine expression in melanoma metastases associated with CD8 + T-Cell recruitment. Cancer Res. 2009;69(7):3077-3085. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2281.
29. Yue C, Shen S, Deng J, et al. STAT3 in CD8+ T cells inhibits their tumor accumulation by downregulating CXCR3/CXCL10 axis. Cancer Immunol Res. 2015;3(8):864-870. doi:10.1158/2326-6066.CIR-15-0014.
30. Kučera J, Strnadová K, Dvořánková B, et al. Serum proteomic analysis of melanoma patients with immunohistochemical profiling of primary melanomas and cultured cells: Pilot study. Oncol Rep. 2019;42(5):1793-1804. doi:10.3892/or.2019.7319.
31. Bouzin C, Brouet A, De Vriese J, et al O. Effects of Vascular Endothelial Growth Factor on the Lymphocyte-Endothelium Interactions: Identification of Caveolin-1 and Nitric Oxide as Control Points of Endothelial Cell Anergy. J Immunol. 2007;178(3):1505-1511. doi:10.4049/jimmunol.178.3.1505.
32. Huang H, Langenkamp E, Georganaki M, et al. VEGF suppresses T-lymphocyte infiltration in the tumor microenvironment through inhibition of NF-κB-induced endothelial activation. FASEB J. 2015;29(1):227-238. doi:10.1096/fj.14-250985.
33. Chen PL, Roh W, Reuben A, et al. Analysis of immune signatures in longitudinal tumor samples yields insight into biomarkers of response and mechanisms of resistance to immune check-point blockade. Cancer Discov. 2016;6(8):827-837. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-1545.
34. Ott PA, Stephen Hodi F, Buchbinder EI. Inhibition of immune check-points and vascular endothelial growth factor as combination therapy for metastatic melanoma: An overview of rationale, preclinical evidence, and initial clinical data. Front Oncol. 2015;5(SEP). doi:10.3389/fonc.2015.00202.
35. Restifo NP, Smyth MJ, Snyder A. Acquired resistance to immunotherapy and future challenges. Nat Rev Cancer. 2016;16(2):121-126. doi:10.1038/nrc.2016.2.
36. Restifo NP, Marincola FM, Kawakami Y, et al. Loss of functional beta2-microglobulin in metastatic melanomas from five patients receiving immunotherapy. J Natl Cancer Inst. 1996;88(2):100-108. doi:10.1093/jnci/88.2.100.
37. Del Campo AB, Kyte JA, Carretero J, et al. Immune escape of cancer cells with beta2-microglobulin loss over the course of metastatic melanoma. Int J Cancer. 2014;134(1):102-113. doi:10.1002/ijc.28338.
38. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. N Engl J Med. 2016;375(9):819-829. doi:10.1056/NEJMoa1604958.
39. Jin W. Role of JAK/STAT3 Signaling in the Regulation of Metastasis, the Transition of Cancer Stem Cells, and Chemoresistance of Cancer by Epithelial–Mesenchymal Transition. Cells. 2020;9(1):217. doi:10.3390/cells9010217.
40. Karachaliou N, Gonzalez-Cao M, Crespo G, et al. Interferon gamma, an important marker of response to immune check-point blockade in non-small cell lung cancer and melanoma patients. Ther Adv Med Oncol. 2018;10. doi:10.1177/1758834017749748.
41. Kim TK, Herbst RS, Chen L. Defining and Understanding Adaptive Resistance in Cancer Immunotherapy. Trends Immunol. 2018;39(8):624-631. doi:10.1016/j.it.2018.05.001.
42. Koyama S, Akbay EA, Li YY, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune check-points. Nat Commun. 2016;7. doi:10.1038/ncomms10501.
43. Taube JM, Young GD, McMiller TL, et al. Differential expression of immune-regulatory genes associated with PD-L1 display in melanoma: Implications for PD-1 pathway blockade. Clin Cancer Res. 2015;21(17):3969-3976. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0244.
44. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. Science (80-). 2015;350(6264):1079-1084. doi:10.1126/science.aad1329.
45. Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. Science. 2015;350(6264):1084-1089. doi:10.1126/science.aac4255.
46. Shaikh FY, Gills JJ, Sears CL. Impact of the microbiome on check-point inhibitor treatment in patients with non-small cell lung cancer and melanoma. EBioMedicine. 2019;48:642-647. doi:10.1016/j.ebiom.2019.08.076.
47. McQuade JL, Ologun GO, Arora R, Wargo JA. Gut Microbiome Modulation Via Fecal Microbiota Transplant to Augment Immunotherapy in Patients with Melanoma or Other Cancers. Curr Oncol Rep. 2020;22(7). doi:10.1007/s11912-020-00913-y.
48. Yang M, Wang Y, Yuan M, et al. Antibiotic administration shortly before or after immunotherapy initiation is correlated with poor prognosis in solid cancer patients: An up-to-date systematic review and meta-analysis. Int Immunopharmacol. 2020;88. doi:10.1016/j.intimp.2020.106876.
49. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science (80-). 2018;359(6371):97-103. doi:10.1126/science.aan4236.
50. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. Ann Oncol. 2017;28(6):1368-1379. doi:10.1093/annonc/mdx108.
51. Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. Science (80-). 2018;359(6371):104-108. doi:10.1126/science.aao3290.
52. Tanoue T, Morita S, Plichta DR, et al. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity. Nature. 2019;565(7741):600-605. doi:10.1038/s41586-019-0878-z.
53. Hegazy AN, West NR, Stubbington MJT, et al. Circulating and Tissue-Resident CD4+ T Cells With Reactivity to Intestinal Microbiota Are Abundant in Healthy Individuals and Function Is Altered During Inflammation. Gastroenterology. 2017;153(5):1320-1337.e16. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.047.
54. Frankel AE, Coughlin LA, Kim J, et al. Metagenomic Shotgun Sequencing and Unbiased Metabolomic Profiling Identify Specific Human Gut Microbiota and Metabolites Associated with Immune Check-point Therapy Efficacy in Melanoma Patients. Neoplasia (United States). 2017;19(10):848-855. doi:10.1016/j.neo.2017.08.004.
55. Ralli M, Botticelli A, Visconti IC, et al. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. J Immunol Res. 2020;2020. doi:10.1155/2020/9235638.
56. Kitano S, Nakayama T, Yamashita M. Biomarkers for Immune Check-point Inhibitors in Melanoma. Front Oncol. 2018;8(July):1-8. doi:10.3389/fonc.2018.00270.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.013

Kazuistiky pacientů s ALK pozitivním NSCLC a mozkovými metastázami

Petra Zemanová[1,2], Milada Zemanová[1], Vladimír Černý[3]
[1]Onkologická klinika, VFN a 1. LF UK v Praze
[2]1. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí, VFN a 1. LF UK v Praze
[3]Radiodiagnostická klinika, VFN a 1. LF UK v Praze

Kazuistiky popisují případy mladého pacienta a mladé pacientky, jimž byl diagnostikován generalizovaný nemalobuněčný plicní adenokarcinom s mozkovými metastázami a ALK translokací. Mozkové metastázy jsou detekovány u 30 % pacientů s ALK pozitivním NSCLC v době stanovení diagnózy nádorového onemocnění. Následná diskuze se zabývá intrakraniální účinností jednotlivých ALK inhibitorů.

Klíčová slova: nemalobuněčný plicní karcinom, ALK inhibitory, mozkové metastázy.

Case reports of patients with ALK-positive NSCLC and brain metastases

The present case reports describe a young male and a young female patient diagnosed with generalized non-small cell lung adenocarcinoma with brain metastases and ALK translocation. Brain metastases are detected in 30% of patients with ALK-positive NSCLC at the time of cancer diagnosis. The discussion section deals with the intracranial efficacy of individual ALK inhibitors.

Key words: non-small cell lung carcinoma, ALK inhibitors, brain metastases.

Popis první kazuistiky

Kazuistika popisuje případ 40letého pacienta, celoživotního nekuřáka. Pacientovi byla ve 22 letech diagnostikována Bechtěrevova choroba, pro kterou byl v minulosti léčen imunosupresivní terapií (glukokortikoidy, biologická léčba).

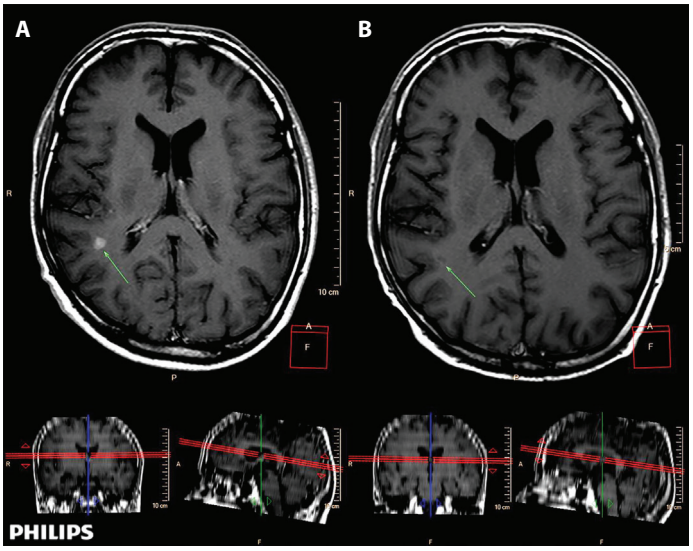
V říjnu 2021 byl pacient na dovolené v Itálii. Pro progredující dušnost do stadia NYHA IV byl akutně vyšetřen v tamější nemocnici. Byl zjištěn objemný perikardiální výpotek s ECHO známkami srdeční tamponády a provedena perikardiocentéza se ziskem 1 050 ml serosanguinolentní tekutiny. Cytologicky byly ve výpotku nalezeny nádorové buňky. Po návratu do České republiky bylo pokračováno ve vyšetřovacím procesu nádorového onemocnění. Doplněné CT trupu prokázalo tumor levého horního plicního laloku s mnohočetnými plicními ložisky v obou plicích, bilaterální mediastinální lymfadenopatii, podbráničí lymfadenopatii, perikardiální výpotek, jaterní a kostní metastázy. Bronchoskopický nález vyloučil endobronchiální propagaci nádorového onemocnění. Byl proveden endobronchiální ultrazvuk (EBUS) s nálezem zvětšených levostranných hilových, subkarinních a oboustranných dolních paratracheálních lymfatických uzlin. Lymfatické uzliny pozice 11L a 7 byly punktovány a získaný materiál byl zpracován do cytobloku. V uzlinách byly prokázány metastázy nemalobuněčného plicního adenokarcinomu. Při vyšetření prediktivních markerů byla detekována ALK translokace. Ostatní targetabilní mutace a PD-L1 byly negativní. K dokončení stagingu bylo zhotoveno MRI mozku, které neprokázalo intrakraniální nádorovou diseminaci. Staging byl tedy uzavřen jako T4 N3 M1c (kontralaterální plíce, kosti, játra, podbráničí lymfadenopatie), klinické stadium IVB dle 8. TNM klasifikace. Pacient byl v dobrém výkonnostním stavu (PS 1). V první linii generalizovaného ALK pozitivního NSCLC byl indikován brigatinib (90 mg/den první týden, poté 180 mg/den), který pacient užíval od listopadu 2021 do října 2022. Rovněž byla zahájena antiresorpční terapie, denosumab 120 mg à 4 týdny. V únoru 2022 byla na CT trupu zaznamenána parciální regrese plicního postižení a mediastinální lymfadenopatie a úplné vymizení jaterních metastáz a podbráničí lymfadenopatie. Mimo CT trupu byl pacient sledován MRI mozku v intervalu à 3 měsíce.

V říjnu 2022 bylo na MRI mozku popsáno 15 mozkových metastáz velikosti od 2 do 7 mm (obrázek 1A, obrázek 2A). Pacient neje-

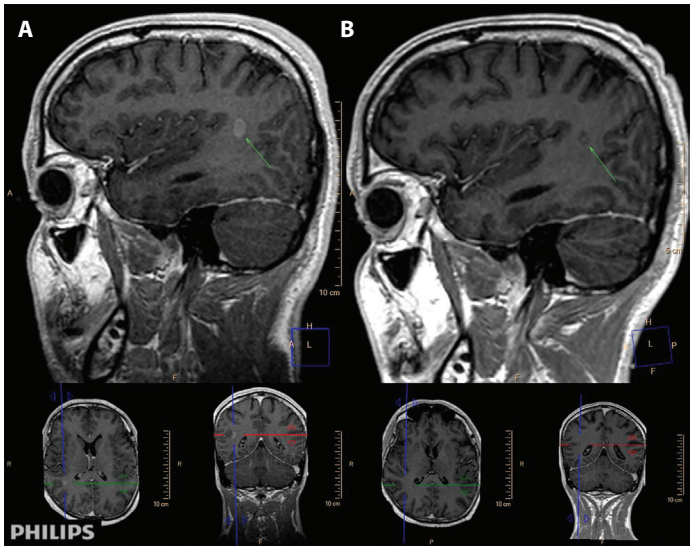
MUDr. Petra Zemanová
Onkologická klinika, VFN a 1. LF UK v Praze, 1. TRN VFN a 1. LF UK v Praze
petra.zemanova@vfn.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):57-61
Článek přijat redakcí: 7. 1. 2023
Článek přijat k publikaci: 1. 2. 2023

Obr. 1. *Obrázek 1A (vlevo) – MRI mozku v říjnu 2022, obrázek 1B (vpravo) – MRI mozku v prosinci 2022*



Obr. 2. *Obrázek 2A (vlevo) – MRI mozku v říjnu 2022, obrázek 2B (vpravo) – MRI mozku v prosinci 2022*



vil známky neurologického postižení. Na CT trupu nebyla patrná progrese nádorového onemocnění. Byla provedena paliativní radioterapie neurokrania o celkové dávce 30 Gy/10 frakcí a ve druhé linii systémové léčby byl indikován lorlatinib (100 mg/den), který byl schválen na paragraf 16. Terapie lorlatinibem byla zahájena koncem října 2022.

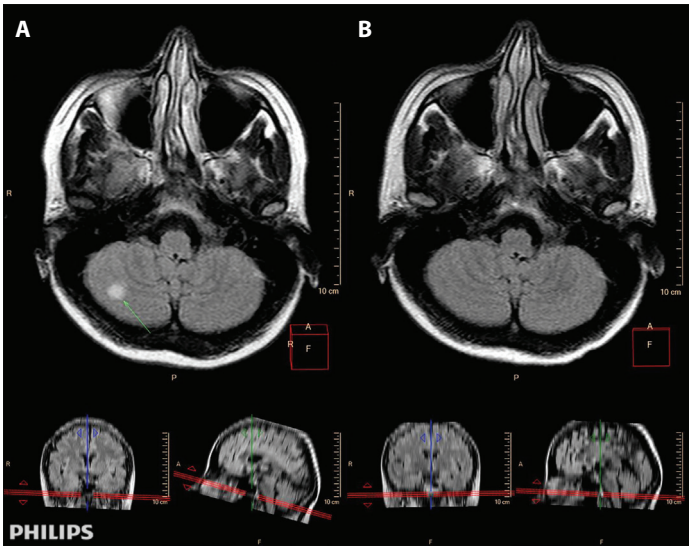
Po dvou měsících léčby lorlatinibem si pacient stěžuje na námahovou dušnost NYHA III a bolesti v pravém podžebří. Zjištěný pravostranný pleurální výpotek byl punktován se ziskem 1 500 ml cytologicky ověřeného maligního výpotku. Výrazná nádorová progrese byla zaznamenána na CT trupu v prosinci 2022 (velikostní i početní progrese metastatického postižení plic, karcinomatózní lymfangoitida, progrese mediastinální lymfadenopatie, nově zvětšené lymfatické uzliny parakardiálně a intraabdominálně v okolí malé kurvatury a hilu jater, opětovně mnohočetné jaterní metastázy velikosti do 2 cm). Došlo však k regresi metastatického postižení CNS (obrázek 1B, obrázek 2B). K vyloučení nádorové transformace do malobuněčného karcinomu a k zisku dostatečného množství materiálu k provedení sekvenování nové generace (NGS) byla provedena bronchoskopie s transbronchiální punkcí pravostranné hilové uzliny. V cytobloku byl prokázán NSCLC adenokarcinom stejného profilu jako v původní biopsii z roku 2021. Chemoterapie ve složení CBDCA AUC 5 + paclitaxel 200 mg/m^2 a protilátka proti VEGF bevacizumab 15 mg/kg i. v à 3 týdny byla zahájena koncem prosince 2022 ve třetí linii systémové léčby. Současně bylo zažádáno o přidání atezolizumabu na paragraf 16 dle výsledků klinické studie IMPOWER 150.

Popis druhé kazuistiky

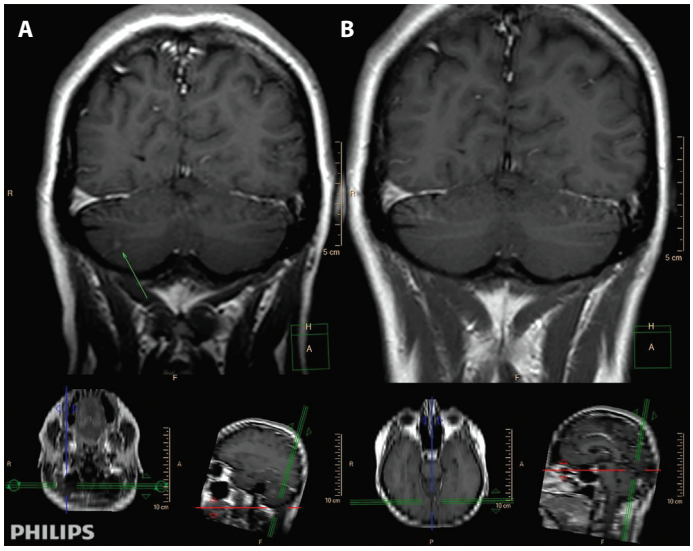
Kazuistika prezentuje případ 44leté pacientky, která v minulosti kouřila 15 cigaret denně po dobu 15 let. Pacientka v předchorobí nádorového onemocnění užívala inhalační LABA/LAMA preparát pro diagnózu CHOPN II/A dle GOLD klasifikace.

V říjnu 2021 byla pacientka přeléčena antibiotiky pro chrapot. Pro protrahovaný průběh dysfonie byla pacientka odeslána k ORL vyšetření, při kterém byla zjištěna paréza levostranné hlasivky. Doplněné CT trupu zobrazilo objemný tumor levého horního plicního laloku velikosti 10 × 7 × 6 cm s propagací do mediastina, zvětšené nekrotické lymfatické

Obr. 3. *Obrázek 3A (vlevo) – MRI mozku v listopadu 2021, obrázek 3B (vpravo) – MRI mozku v červenci 2022*



Obr. 4. *Obrázek 4A (vlevo) – MRI mozku v listopadu 2021, obrázek 4B (vpravo) – MRI mozku v červenci 2022*





INDIKACE[1]

Alunbrig v monoterapii k léčbě pacientů s ALK pozitivním NSCLC, kteří

– dříve nebyli léčeni inhibitorem ALK

– byli dříve léčeni krizotinibem

DÁVKOVÁNÍ[1]

1. týden (1. – 7. den)	**90 mg** 1x denně	**od 2. týdne** (od 8. dne)	**180 mg** 1x denně
1 tableta	**1x** denně	**s jídlem** nebo **bez jídla**	

ALUNBRIG®
BRIGATINIB
180mg | 90mg | 30mg
TABLETY

Alunbrig - Zkrácené informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC.

Název: Alunbrig 30 mg potahované tablet, Alunbrig 90 mg potahované tablety, Alunbrig 180 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje brigatinibum 30/90/180 mg. **Indikace:** Přípravek Alunbrig je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK), kteří dříve nebyli léčeni inhibitorem AKL. Přípravek Alunbrig je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na ALK, kteří byli dříve léčeni krizotinibem. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka přípravku Alunbrig je 90 mg jednou denně po dobu prvních 7 dní a poté 180 mg jednou denně. Při přerušení léčby na dobu ≥14 dní z jiných důvodů, než jsou nežádoucí účinky, je třeba v léčbě pokračovat dávkou 90 mg jednou denně po dobu 7 dní a poté dávku zvýšit na hodnotu, která byla snášena před přerušením. Při vynechání dávky či zvracení se podává až příští dávka v obvyklou dobu. Snížení dávky přípravku Alunbrig je shrnuto v tabulce 1 Souhrnu údajů o přípravku. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížená počáteční dávka 60 mg jednou denně po dobu prvních 7 dní a poté 120 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje snížená počáteční dávka 60 mg jednou denně po dobu prvních 7 dní a poté 90 mg jednou denně. Bezpečnost a účinnost přípravku Alunbrig u pacientů do 18 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Alunbrig je určen k perorálnímu podání. Tablety je třeba spolknout celé a zapít vodou. Přípravek lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se mohou vyskytnout závažné, život ohrožující a fatální plicní nežádoucí účinky, včetně účinků, jejichž charakteristiky odpovídají ILD/pneumonitidě. U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytla hypertenze a bradykardie. Je třeba pravidelně sledovat tepovou frekvenci a krevní tlak. U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytly poruchy zraku. Pacienty je třeba poučit, aby hlásili jakékoli symptomy zrakových poruch. U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytlo zvýšení hladin kreatinfosfokinázy, amylázy, lipázy, ALT, AST a celkového bilirubinu. Během léčby přípravkem Alunbrig je třeba pravidelně sledovat hladiny těchto parametrů. U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytlo zvýšení hladiny glukózy v séru. Před zahájením léčby přípravkem Alunbrig je třeba posoudit hladinu glukózy v séru nalačno a dále je třeba ji pravidelně sledovat. **Lékové interakce*:** *Inhibitory CYP3A:* Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku Alunbrig se silnými inhibitory CYP3A. Pokud se současnému podávání silných inhibitorů CYP3A nelze vyhnout, je třeba dávku přípravku Alunbrig snížit přibližně o 50 %. *Induktory CYP3A:* Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku Alunbrig se silnými a středně silnými induktory CYP3A. Pokud se současnému užívání středně silných induktorů CYP3A nelze vyhnout, je možné po 7 dnech léčby stávající dávkou zvyšovat po 30 mg. Po ukončení podávání středně silného induktoru CYP3A, je třeba se vrátit k dávce přípravku Alunbrig, která byla tolerována před zahájením podávání středně silného induktoru CYP3A. *Substráty CYP3A:* Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Alunbrig a substrátů CYP3A s úzkým terapeutickým indexem, protože mohou mít sníženou účinnost. *Substráty transportérů:* Při souběžném podávání brigatinibu se substráty P-gp, BCRP, organickým kationtovým transportérem 1, proteiny mnohočetné lékové a toxinové extruze 1 a 2K s úzkým terapeutickým indexem je třeba pacienty pečlivě sledovat. **Těhotenství a kojení:** Ženám i mužům ve fertilním věku léčeným přípravkem Alunbrig je třeba doporučit, aby během léčby nepočali dítě. Přípravek Alunbrig podávaný těhotným ženám může způsobit poškození plodu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 25 %) byly zvýšení AST, zvýšení CK, hyperglykemie, zvýšená lipáza, hyperinzulinemie, průjem, zvýšení ALT, zvýšená amyláza, anémie, nauzea, únava, hypofosfatemie, snížený počet lymfocytů, kašel, zvýšená alkalická fosfatáza, vyrážka, prodloužený APTT, myalgie, bolest hlavy, hypertenze, snížený počet leukocytů, dyspnoe a zvracení. Nejčastějšími jinými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) byly pneumonie, pneumonitida, dyspnoe a pyrexie. Úplný přehled nežádoucích účinků: viz úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/18/1264/001-012. **Datum poslední revize*:** 17. 2. 2022.
*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

***Brigatinib je hrazen u dospělých pacientů: 1) s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) nemalobuněčným karcinomem plic v první linii léčby 2) s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) nemalobuněčným karcinomem plic, kteří již byli léčeni krizotinibem. Pro obě indikace platí: U pacientů je validovaným laboratorním testem v referenční laboratoři prokázána přítomnost přestavby genu anaplastické lymfomové kinázy (ALK). Přípravek je hrazen u pacientů v celkovém stavu (PS) 0-2 dle ECOG. Terapie je hrazena do progrese onemocnění. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.**

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda emailem na AE.CZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlaste také podle národních legislativních požadavků.

Reference: 1. Souhrn údajů o léčivém přípravku (SPC) Alunbrig, datum poslední revize 17. 2. 2022, www.sukl.cz.

C-APROM/CZ/ALUN/0027 | Datum přípravy 01/2023

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Panorama Business Center, Škrétova 490/12, 120 00 Praha 2, www.takeda.cz

Takeda

uzliny v obou plicních hilech, subkarinní, pravostranné dolní paratracheální a nadklíčkové uzliny a nejasné ložisko v hrudním obratli Th12. PET/CT potvrdilo generalizaci nádorového onemocnění (FDG hypermetabolický tumor v horním laloku levé plíce, vícečetné splývající lymfatické uzliny v mediastinu, v plicních hilech a supraklavikulárně bilaterálně, osteolytická ložiska v obratlových tělech Th12, L3, v artikulárním výběžku L2 vpravo a lopatě levé kosti kyčelní, dále hypermetabolické ložisko v pravém jaterním laloku a v obou nadledvinách oboustranně). MRI mozku prokázalo metastázu velikosti 1,5 cm v pravé mozečkové hemisféře (obrázek 3A, obrázek 4A). Dle zobrazovacích metod byl staging tedy T4N3M1c, klinické stadium IVB. Bronchoskopicky byla zjištěna tumorózní stenóza segmentálních bronchů S1-3 vlevo. Z této lokalizace byla provedena endobronchiální excize. Histologicky byl prokázán nemalobuněčný plicní adenokarcinom, ALK pozitivní (fúze genů EML4 exon 13 – ALK exon 20), bez nálezu jiných řídících mutací (EGFR, ROS1 negativní). PD-L1 exprese byla zastižena v 80 % nádorových buněk.

Vzhledem k dobrému výkonnostnímu stavu (PS 0) byla v listopadu 2021 zahájena léčba brigatinibem (90 mg/den první týden, poté 180 mg/den). Lokální ošetření mozkové metastázy nebylo indikováno při absenci neurologických symptomů. Po absolvování 3 měsíců léčby ALK inhibitorem byla dosažena významná parciální remise na kontrolním CT trupu. Došlo k parciální regresi primárního plicního ložiska, ke zmenšení mediastinálních a nadklíčkových lymfatických uzlin, ke sklerotizaci kostních ložisek a ke kompletnímu vymizení jaterních a adrenálních metastáz. Proto pacientka pokračovala a pokračuje až dosud v léčbě brigatinibem s vynikající tolerancí bez výskytu nežádoucích účinků. V červenci 2022 byla zaznamenána na kontrolním MRI kompletní regrese mozkové metastázy (obrázek 3B, obrázek 4B). Restagingová CT zobrazení potvrzují léčebnou odpověď ve smyslu významné parciální remise včetně posledního CT z ledna 2023.

Diskuze

ALK (anaplastic lymphoma kinase) translokace je detekována u 2–5 % nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC), s predominantním výskytem u adenokarcinomů, mladších pacientů s věkovým mediánem 52 let a s absencí kuřácké anamnézy nebo slabých kuřáků (1). ALK gen kóduje transmembránovou receptorovou tyrosinkinázu zastávající funkci ve vývoji centrální nervové soustavy. Bylo popsáno několik typů aberantních přeskupení genu ALK s jinými geny umístěnými na různých chromozomech. Nejčastějším fúzním partnerem je gen EML4 (echinoderm mikrotubule – associated protein – like 4). Translokací ALK-EML4 dochází ke vzniku fúzního transkriptu podmiňujícího hyperstimulaci podřízených signálních kaskád (např. RAS/RAF/MAPK, PI3K/mTOR) s následnou deregulací buněčného růstu, proliferace a přežití nádorových buněk (2).

U přibližně 30 % ALK pozitivních NSCLC jsou v čase diagnózy detekovány mozkové metastázy (3). Přítomnost mozkových metastáz dramaticky zhoršuje prognózu pacientů (4). Mezi lokální léčebné modality CNS metastáz patří chirurgická resekce, stereotaktická radioterapie a paliativní radioterapie celé mozkovny (WBRT – whole brain radiotherapy). Volba výše uvedených lokálních léčebných metod závisí na velikosti, lokalizaci, počtu mozkových metastáz a celkovém stavu pacienta.

Vzhledem k prokázané účinnosti odrážející se v prodloužení celkového přežití, zlepšení kvality života a nižší toxicitě v porovnání s chemoterapií zaujímají ALK inhibitory dominantní postavení v up front liniích léčby pokročilých NSCLC s ALK translokací.

Krizotinib je prvním ALK inhibitorem s prokázaným přínosem v léčbě pokročilého ALK pozitivního doposud neléčeného NSCLC. Avšak jeho systémová účinnost se nepromítá do intrakraniální efektivity. Příčinou je nízká penetrance krizotinibu hematoencefalickou bariérou, a tudíž dosažení pouze nízké koncentrace krizotinibu v cerebrospinální tekutině (5). Retrospektivní analýza klinických studiích PROFILE 1005 a PROFILE 1007 prokázala nižší míru objektivní léčebné odpovědi mozkových metastáz ve srovnání s extrakraniálními metastázami (ORR 18 vs. 53 %) při terapii krizotinibem. Pacienti užívající krizotinib, u kterých byly mozkové metastázy ošetřeny radioterapií, mají delší čas do intrakraniální progrese (TTP 13,2 měsíce, 95% CI, 9,9 – not reached) než pacienti s lokálně neléčenými CNS metastázami (intrakraniální TTP 7 měsíců, 95% CI, 6,7–16,4) (5).

Nové generace ALK inhibitorů vykazují lepší klinickou účinnost a vyšší prostupnost do CNS v komparaci s krizotinibem. Nicméně mezi jednotlivými ALK inhibitory druhé a třetí generace chybí přímá komparace. V klinické studii fáze III ASCEND-4 zaměřené na efektivitu **ceritinibu** v první linii ALK pozitivních inoperabilních NSCLC dosáhl ceritinib ve skupině pacientů s CNS metastázami intrakraniální objektivní léčebné odpovědi (IC ORR) 46,3 %, míry intrakraniální kontroly nádorového onemocnění (IC DCR) 42,6 % a mediánu přežití bez nádorové progrese 10,9 měsíce versus 6,7 měsíce v rameni s chemoterapií (HR 0,7) (6).

V cerebrospinální tekutině dosahuje **alectinib** 63–94 % sérové koncentrace (7). Na rozdíl od krizotinibu není alectinib substrátem pro exfluxní transportér P glykoprotein, který exportuje řadu léčiv z intrakraniálního prostředí. V klinické studii fáze III ALEX (alectitib vs. krizotinib v 1. linii ALK pozitivních NSCLC) předčil alectinib krizotinib ve všech sledovaných parametrech včetně intrakraniální účinnosti. Intrakraniální objektivní léčebná odpověď byla zaznamenána u 81 % pacientů s mediánem trvání intrakraniální léčebné odpovědi (IC DOR) 17,3 měsíce (95% CI, 14,8 – not estimable) ve skupině s alectinibem v komparaci s 5,5 měsíce (95% CI, 2,1–17,3) v rameni s krizotinibem. Při léčbě alectinibem došlo k progresi mozkových metastáz u 12 % pacientů ve srovnání s 45 % pacientů užívajících krizotinib (HR 0,16, p < 0,001). V dané klinické studii se intrakraniální objektivní léčebná odpověď nelišila mezi pacienty léčenými alectinibem, kteří podstoupili radioterapii CNS metastáz od těch, kteří radioterapii neabsolvovali (86 % vs. 79 %). Nicméně velký rozdíl v intrakraniální ORR byl zaznamenán při stejném porovnání u pacientů na terapii krizotinibem (71 % vs. 40 %) (8). Klinická studie fáze III ALUR zahrnovala pacienty s ALK pozitivním NSCLC, kteří progredovali na léčbě krizotinibem nebo na chemoterapii obsahující platinový derivát. Alectinib dosáhl signifikantního zlepšení oproti chemoterapii (IC ORR 54,2 % vs. 0 %, IC DCR 80,6 % vs. 28,6 %, mPFS 9,6 vs. 1,4 měsíce, HR 0,15, p < 0,001) (9).

Klinické studie fáze III ALTA-1L prokázala superioritu **brigatinibu** nad krizotinibem v léčbě pokročilých ALK pozitivních NSCLC, kteří nebyli doposud léčeni ALK inhibitorem.

U pacientů s měřitelnými vstupními mozkovými metastázami bylo při terapii brigatinibem dosaženo vyšší míry intrakraniální objektivní léčebné odpovědi (IC ORR 78 % vs. 26 %) a delšího mediánu intrakraniálního PFS (mPFS 24 vs. 5,5 měsíce, HR 0,29, p < 0,0001) ve srovnání s krizotinibem. Rovněž nebyl shledán signifikantní rozdíl v intrakraniální ORR u pacientů se vstupními CNS metastázami na léčbě brigatinibem, kteří podstoupili radioterapii mozkových metastáz v komparaci s pacienty, kteří užívali tento tyrosin kinázový inhibitor bez předchozí radioterapie CNS (50 % vs. 56 %) (10).

Lorlatinib, ROS1 a ALK inhibitor třetí generace, byl původně používán v léčbě pacientů s pokročilým NSCLC refrakterním na jiný ALK inhibitor, neboť se lorlatinib vyznačuje účinností i proti rezistentním ALK mutacím G1202R a I1171T, které podmiňují nádorovou rezistenci na krizotinib, ceritinib, alectinib a brigatinib. Výhodou lorlatinibu je opět schopnost prostupu hematoencefalickou bariéru, a tedy dosažení intrakraniální ORR 54,2–56,1 % u pacientů předléčených jedním a/nebo více ALK inhibitory a IC ORR 66 % v první linii pokročilého ALK pozitivního NSCLC (11, 12).

Mezi další ALK inhibitory s prokázanou intrakraniální efektivitou patří **entrectinib**, selektivní inhibitor tyrosin kináz ALK, ROS1 a TRKA/B/C, a **ensartinib**, nový ALK inhibitor druhé generace (13, 14).

Závěr

Zavedení ALK inhibitorů druhé a třetí generace do terapie pokročilých ALK pozitivních NSCLC s mozkovými metastázami mění léčebné paradigma založené na nutnosti lokální léčby (chirurgická resekce, stereotaktická radioterapie, WBRT) asymptomatických mozkových metastáz. NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) a ESMO (European society for medical oncology) guidelines doporučují u pacientů s ALK pozitivním NSCLC a mozkovými metastázami s absencí neurologické symptomatologie zahájit léčbu ALK tyrosin kinázovým inhibitorem nové generace a lokální léčbu ponechat pro případ progrese CNS metastáz.

LITERATURA

1. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
2. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature. 2007;448:561-566.
3. Johung KL, Yeh N, Desai NB, et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. J Clin Oncol. 2016 Jan 10;34(2):123-129.
4. Peters S, Bexelius C, Munk V, et al. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. Cancer Treat Rev. 2016;45:139-162.
5. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. J Clin Oncol. 2015;33(17):1881-1888.
6. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2017;389(10072):917-929.
7. Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, et al. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. Cancer Chemother Pharmacol. 2014;74(5):1023-1028.
8. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(9):829-838.
9. Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. Ann Oncol. 2018;29(6):1409-1416.
10. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. J Thorac Oncol. 2021;16(12):2091-2108.
11. Felip E, Shaw AT, Bearz A, Camidge DR, et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. Ann Oncol. 2021;32(5):620-630.
12. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2020;383(21):2018-2029.
13. Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov. 2017;7(4):400-409.
14. Horn L, Infante JR, Reckamp KL, et al. Ensartinib (X-396) in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a First-in-Human Phase I/II, Multicenter Study. Clin Cancer Res. 2018;24(12):2771-2779.

KNIŽNÍ NOVINKA



Jan Bauer

METASTAZUJÍCÍ KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM
Nová paradigmata, nové výzvy

Cílem publikace je podat srozumitelný přehled o nových poznatcích v biologii, imunitě a diagnostice mCRC ve vztahu k existujícím a nově se objevujícím možnostem léčby. Stručně jsou vždy popsány mechanismy účinku léčiv, léčebné výsledky jsou obvykle uvedeny ve formě tabulek nebo grafů, přičemž zahrnuty jsou pouze výsledky z rozhodujících randomizovaných a/nebo kontrolovaných studií.

Maxdorf 2022, 296 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-730-3, Cena: 595 Kč,
Formát: 160 × 225 mm, brožovaná

Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, tel.: 241 011 681–9, fax: 241 710 245, www.maxdorf.cz,
e-mail: info@maxdorf.cz

https://doi.org/10.36290/xon.2023.014

Cemiplimab v léčbě lokálně pokročilého NSCLC

Andrea Müllerová, Juraj Kultan
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, LF UP a FN Olomouc

V článku je zpracován případ pacientky, u které byl diagnostikován inoperabilní adenokarcinom pravé plíce, stadia IIIB. Na základě vysoké pozitivity markeru PD-L1 – 90 % a negativity aktivačních mutací představovala imunoterapie modalitu s reálnou šancí na léčebnou odpověď. Vzhledem ke komorbiditám, rozsahu nemoci (karcinomatózní lymfangoitida, satelitní ložisko) a věku pacientky, jsme neindikovali chemoradioterapii (CRT), jak v konkomitantní (cCRT) či sekvenční (sCRT) formě, pro vysoké riziko komplikací. Z těchto důvodů jsme u pacientky nasadili cemiplimab, který je v současné době jedinou molekulou z imunoonkoterapeutik schválenou pro léčbu lokálně pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) v monoterapii. Léčba cemiplimabem vedla k parciální regresi onemocnění, s příznivým efektem na klinický stav nemocné.

Klíčová slova: NSCLC, cemiplimab, stadium III, imunoterapie.

Cemiplimab in treating locally advanced NSCLC

A case is reported of a female patient who was diagnosed with an inoperable, stage IIIB adenocarcinoma of the right lung. Given the high PD-L1 positivity of 90% and negativity of activating mutations, immunotherapy was chosen as the treatment modality with a real chance for a therapeutic response. Due to comorbidities, disease extent (carcinomatous lymphangitis, satellite lesion), and the patient's age, chemoradiotherapy (CRT), whether in concurrent (cCRT) or sequential (sCRT) form, was not indicated because of a high risk of serious complications. For these reasons, the patient was started on cemiplimab which is currently the only molecule among immuno-oncology therapeutics to have been approved for the treatment of locally advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in monotherapy. The treatment with cemiplimab resulted in partial disease regression, with a favourable effect on the patient's clinical condition.

Key words: NSCLC, cemiplimab, stage III, immunotherapy.

Úvod

Imunoterapie se etablovala do doporučených postupů léčby NSCLC nejdříve v rámci metastatického stadia, postupně se dostavily pozitivní výsledky klinických studií i pro nižší stadia – lokálně prokročilé neoperabilní onemocnění a nejnověji i v rámci neoadjuvantní léčby u operabilních stadií. U části pacientů lokálně pokročilého, neoperabilního stadia, u kterých je podání chemoterapie či radioterapie nevhodné z důvodu rizika neúměrné toxicity a exprese PD-L1 na nádorových buňkách představuje ≥ 50 %, lze využít monoterapii cemiplimabem. Tato léčba byla schválená jak americkou FDA (Food and Drug Administration), tak i Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency – EMA). V České republice je zatím potřebné k léčbě tímto preparátem, v rámci úhrady ze zdravotního pojištění, pozitivní vyjádření revizního lékaře.

Kazuistika

V červnu 2022 byla k léčbě na naši kliniku odeslána ze spádového pracoviště 77letá žena, aktivní kuřačka (28,5 balíčkoroků), s nově diagnostikovaným adenokarcinomem pravé plíce, v osobní anamnéze s vícečetnými komorbiditami (levostranná hemikolektomie v roce 2012 pro adenokarcinom + adjuvantní chemoterapie; CHOPN 2/B – emfyzematický fenotyp; arteriální hypertenze; dyslipidemie; Sjögrenův syndrom – xerostomie, jinak dlouhodobě bez známek klinicky závažné aktivity; glaukom – primární s otevřeným komorovým úhlem). První symptomy nemoci – kašel a drobná hemoptýza se objevily v březnu 2022, později se přidala anorexie s hubnutím a bolest na hrudi. Endobronchiálně (květen 2022) byla nalezena téměř úplná obturace hlavního bronchu polypoidním tumorem vycházejícím z horního bronchu (kleštěmi odstraněna část obturující hlavní bronchus), histologicky/imunohistochemicky potvrzen primárně plicní adenokarcinom, s negativi-

MUDr. Juraj Kultan
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, LF UP a FN Olomouc
Juraj.Kultan@fnol.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):62-66
Článek přijat redakcí: 3. 2. 2023
Článek přijat k publikaci: 14. 2. 2023

LIBTAYO®
(cemiplimab)

INDIKACE

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)
Spinocelulární karcinom kůže (CSCC)
Bazocelulární karcinom (BCC)
Karcinom děložního hrdla (CC)



- Přípravek **LIBTAYO** je v **monoterapii** indikován **v první linii léčby dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic** (NSCLC) exprimujícím PD-L1 (u ≥ 50 % nádorových buněk), bez aberací EGFR, ALK nebo ROS[1], kteří mají **lokálně pokročilý NSCLC** a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo **metastazující NSCLC.**

- Přípravek **LIBTAYO** je v **monoterapii** indikován k léčbě dospělých pacientů **s metastazujícím nebo lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem kůže** (mCSCC nebo laCSCC), kteří nejsou vhodní ke kurativní operaci či kurativnímu ozařování.[1]

- Přípravek **LIBTAYO** je v **monoterapii** indikován k léčbě dospělých pacientů **s lokálně pokročilým nebo metastazujícím bazocelulárním karcinomem** (laBCC nebo mBCC), u kterých došlo k progresi nebo k intoleranci inhibitoru signální dráhy Hedgehog (HHI).[1]

- Přípravek **LIBTAYO** je v **monoterapii** indikován k léčbě dospělých pacientek **s rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního hrdla** a progresí onemocnění v průběhu chemoterapie na bázi platiny nebo po této chemoterapii.

1. SPC Libtayo, datum revize textu 18. 11. 2022, www.sukl.cz

MAT-CZ-2201343-1.0-1/2023
Určeno pro odbornou veřejnost
SPC Libtayo je nedílnou součástí výstavního stánku

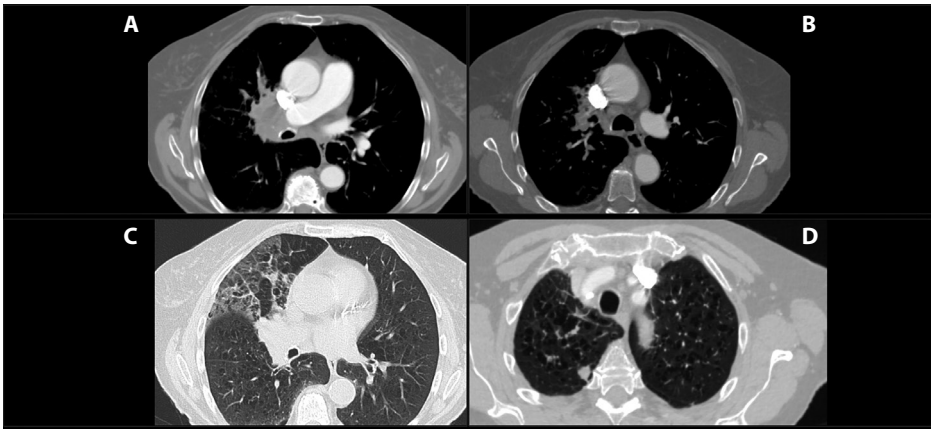
sanofi | REGENERON

tou prediktivních markerů cílené léčby EGFR, ALK, ROS-1, naopak s vysokou expresí PD-L1, pozitivní na 90 % nádorových buněk. Staging onemocnění – IIIB (cT4N2M0 – tumor nejv. rozměru 52 mm, invadující do mediastina, karciomatózní lymafangoitida a satelitní ložisko ve stejném laloku, N2 uzliny) (Obr. 1, 2). Stav výkonnosti v době rozhodování o léčebné strategii byl ECOG PS 1, nicméně pacientka geriatricky fragilní s rizikovými faktory potenciální toxicity kombinované protinádorové léčby. Na základě těchto skutečností multidisciplinárním indikačním seminářem pacientka nebyla doporučena ke konkomitantní chemoradioterapii s event. pokračující imunoterapií. Žádosti na paragraf 16 o schválení úhrady cemiplimabu bylo vyhověno kladně. Ještě před podáním 1. cyklu však došlo ke komplikacím – pacientka byla pro infekční exacerbaci CHOPN hospitalizována ve spádové nemocnici, po bronchodilatační a ATB léčbě (amoxicillin/klavulanát) krátkodobě zlepšená a dimitována. Nicméně při kontrole na naší ambulanci stav opět zhoršen, elevace CRP 171 mg/ml, leukocytóza 17,87 10^9/l, progrese infiltrací na skiagramu hrudníku – post-obstrukční pneumonie, zchvácená, zhoršení stavu výkonnosti na PS 3. Hospitalizována na naší klinice celkem 8 dnů, podávány ATB (piperacilin/tazobaktam) – etiologické agens nezachyceno, dále i léčba exacerbace CHOPN, včetně i. v. kortikoidů. Po zlepšení stavu jsme přistoupili koncem července k podání cemiplimabu. Klinický stav od podání prvního cyklu se dále zlepšoval, již první kontrolní skiagram hrudníku v srpnu 2022 prokázal příznivý efekt léčby. Parciální regrese byla potvrzena i kontrolním CT po 5 cyklech léčby v listopadu 2022 a přetrvává do dnešní doby – koncem ledna 2023 podán 9. cyklus (Obr. 3, 4). Imunoterapie nebyla doprovázena vznikem žádné závažné toxicity, de novo se objevil jen kožní exantém st. I–II, u Sjögrenova syndromu se ke xerostomii přidaly drobné slizniční eroze, bez vlivu na chuť nebo nutrici – přechodně nízká dávka kortikoidů – prednison ≤ 10 mg/den, jinak zvládnuto lokální terapií.

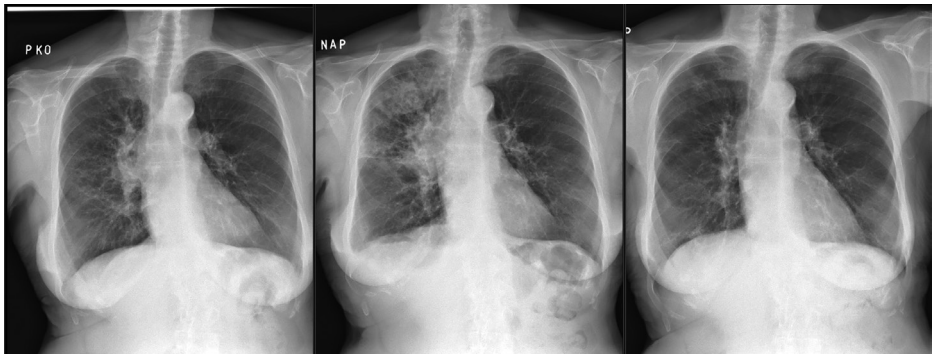
Obr. 1. *Tumorózně zvětšený pravý hilus s navazující zhrubělou kresbou do periferie. V boční projekci změny zejména v oblasti hilu a interlobia, vedlejší nález: sudkovitý tvar hrudníku – typický nález u CHOPN/emfyzému*



Obr. 2. *A: centrální tumor s inifltrací mediastina; B: lymfadenopatie paratracheálně, hilová; C: karcinomatózní lyfangoitida v oblasti horního laloku; D: metastáza ve stejném laloku subpelurálně*



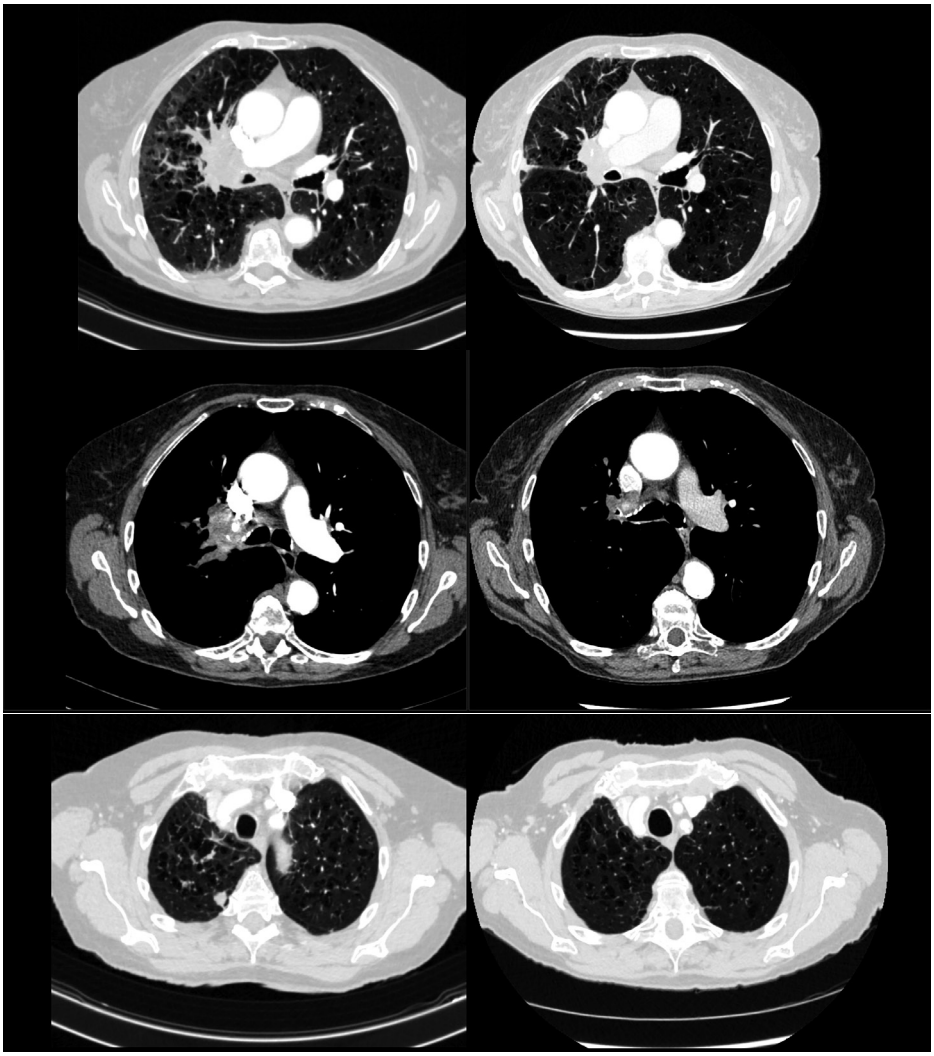
Obr. 3. *Skiagramy hrudníku 6/2022, 7/2022 (postobstrukční pneumonie), 1/2023 (zlepšení nálezu po léčbě)*



Diskuze

Pro inoperabilní stadia III NSLC je v současné době v ČR, v případě splnění kritérií: stav výkonnosti PS 0-1, exprese PD-L1 ≥ 1 %, aptabilní laboratorní funkce; nepřítomnost závažné autoimunitní nemoci nebo intersticiálního plicního onemocnění; absence dlouhodobé léčby kortikoidy v dávce prednisonu (či odpovídajícího ekvivalentu) > 10 mg denně nebo užívání jiné imunosupresivní léčby; nepřítomnost aktivačních mutací EGFR nebo ALK, doporučena konkomitantní chemoradioterapie, po které pokud nedojde k progresi onemocnění, do 6 týdnů od jejího ukončení, pokračuje léčba imunoterapií – durvalumabem po dobu 12 měsíců (1). Situace u neresekabilního stadia III NSCLC je ale v reálné klinické praxi komplikovanější, např. dle retrospektivní studie kanadských autorů, která se věnovala přímo neresekabilním stadiím v provincii Ontario, méně než 1/3 pacientů byla léčena dle guidelines – chemoradioterapií 27,5 % (cCRT 22,1 %, sCRT 5,4 %, analyzovány roky 2010–2015) (2). Jiná kanadská studie z provincii Quebec zaznamenala příznivější data pro uplatnění CRT 59 % CRT (v rámci CRT: cCRT 85 %, sCRT 15 %, analyzovány roky 1998–2018), v této analyzované skupině představoval stav výkonnosti PS 0–1 téměř 94 % všech případů (3). Zastoupení chemoradiote-

Obr. 4. *CT obrazy tumoru a mestatázy před a po léčbě cemiplimabem (parciální regrese primárního tumoru, úplná regrese subpleurální metastázy)*



rapie u neresekabilního st. III NSCLC dosáhla ve studii z Číny, dle údajů z národní databáze, 50,7 % (analyzovány roky 2001–2016, bez bližší specifikace stran sekvenční – konkomitantní CRT) (4). Středoevropská data z reálné klinické praxe v práci Zemanové a kol. ukázala, že definitivní chemoradioterapie v rámci celé skupiny stadia III byla použita ve 34,3 %, přičemž převažovala sekvenční modalita. Samotná chemoterapie představovala 25,7 % a samotná radioterapie 11,8 % případů. PS ECOG 0–1 mělo zde 83 % všech nemocných skupiny stadia III (5). Co se týče stavu výkonnosti, podobně vysoká čísla PS ECOG 0–1, a to 87 % u všech stadií, uvádí například i španělská studie pro nově diagnostikované případy NCSCL (6). I když je problematika stadia III NSCLC, resp. podskupiny neoperabilních karcinomu značně heterogenní a chybí podrobnější analýzy zaměření na přesné důvody, proč nemocný s PS 0-1 není léčen dle platných doporučení – CRT, resp. CRT s následnou imunoterapií (např. rozhodnutí pacienta, lokální dostupnost, ztráta ze sledování a jiné) je nepochybné, že část nemocných není shledána při rozhodování schopna podstoupit tuto léčbu.

Co se týče incidence autoimunitních (AI) nemoci, které mohou mít rovněž vliv na rozhodování o trimodalitní léčbě – chybí robustnější data, např. v USA se jejich populační zátěž pohybuje v rozmezí 7,6–9,4 % (zahrnuto 29 AI onemocnění) (7). Kontraindikací pro imunoterapiii jsou ale jen závažná AI onemocnění, resp. imunosupresivní léčba viz výše. Další kontraindikací podání imunoterapie v rámci trimodalitní léčby je přítomnost EGFR a ALK mutací, tyto se vyskytují, s geografickou variabilitou u 10–30 %, resp. 2–8 % lokálně pokročilých stadií neskvamózních NSCLL (8). Skupina intersticiálních plicních procesů (IPP) je značně heterogenní (> 200 nemocí), některé jsou samy o sobě rizikovým faktorem vyšší incidence karcinomu plic. Toxicita radioterapie je limitujícím faktorem zejména pro skupinu fibrotizujících IPP – zejména u idiopatické plicní fibrózy není radioterapie s kurativním záměrem u lokálně pokročilých NSCLC obecně akceptována, lze ji připustit u vysoce selektované skupiny, imunoterapie zde ale obecně není indikována (9). Limitace stran nesplnění laboratorních kritérií – hematologických, hepatálních či renálních pro užití imunoterapie je zcela heterogenní záležitostí – individuálně lze žádat i u těchto pacientů o úhradu imunoterapie v léčbě NSCLC, včetně stadia III.

V reálné klinické praxi, přes všechny výše uvedené limitace, zůstává nemalá skupina pacientů neresekabilního stadia III, splňující důležité kritérium léčby – stav výkonnosti PS 0–1, která nemá jiné kontraindikace, nicméně multidisciplinárním týmem není uschopněna pro absolvování chemoradioterapie – nezastupitelná je zde role klinického a radiačního onkologa, ale i lékařů jiných profesí, kteří posuzují celkový stav před rozhodnutím o postupu – pneumolog, kardiolog, revmatolog, neurolog, endokrinolog, hematolog, event. další. Faktory, které je nutno brát v potaz stran vysokého rizika toxicity pro podání CRT, jsou věk, „křehkost" pacienta, použití některých cytostatik (u NSCLC běžně užívaných např. toxicita cisplatiny, riziko vyšší plicní toxicity u taxanů), malnutrice, primární přítomnost deteriorace orgánových funkcí (kostní dřeň – anémie, kardiální komorbidity, renální komorbidity a další), velikost ozařovaného pole, lokalizace tumoru (vyšší toxicita radioterapie u nádorů lokalizovaných ve středních a dolních částech plic), nemožnost splnění doporučených pokynů pro vztah dávka-objem a toxicity okolních tkání, předchozí ozařování v dané lokalitě. Co se týče v praxi častého, poklesu samotných plicních funkcí – např. u CHOPN nebo emfyzému, zde nebyly pozorovány vyšší toxicity RT/CRT u NSCLC. Naopak současná koincidence NSCLC se systémovým onemocněním pojiva je rizikovým faktorem toxicity RT (10–13).

Studie EMPOWER-Lung1 (multicentrická, otevřená, globální, randomizovaná, studie fáze III) lépe odrážela v zařazovacích kritériích reálnou klinickou praxi a dovolovala vstup, kromě metastatických stadií i pro stadia IIIB/IIIC (TNM 8), u kterých exprese

PD-L1 na nádorových buňkách byla ≥ 50 %, a kteří současně nebyli vhodní pro definitivní chemoradioterapii (n = 45 cemiplimab vs. n. = 42 chemoterapie). Primárním cílem byly parametry mediánu OS – celkové přežití, mediánu PFS – doba do progrese onemocnění. V celkové populaci (st. IIIB + IIIC + IV) mOS pro cemiplimab nebyl dosažen oproti chemoterapii, kde bylo dosaženo mOS 14,2 měs., HR 0,57. V podskupině stadia III mOS rovněž u cempilimabu nebyl nedosažen, u chemoterapie 15,5 měs., hodnota HR 0,48, p = 0,09. V parametru mPFS pro celkovou studijní populaci léčenou cemiplimabem bylo dosaženo mPFS 8,2 měs., u chemoterapie mPFS 5,7 měs., HR 0,54. V podskupině stadia III byly dosaženy hodnoty mPFS 8,4 měs. pro cemiplimab, 6,2 měs. pro chemoterapii, hodnota HR 0,49; p = 0,02. Objektivní léčebná odpověď – ORR u cemiplimabu byla u pacientů st. III dosažena ve 44,4 %, u chemoterapie ve 31 %. V rameni s cemiplimabem nejlepší dosažené odpovědi představovaly: kompletní remise 2,2 %, parciální remise 42,2 %, stabilizace nemoci 22,2 %, progrese 15,6 %, nehodnoceno 17,8 %. Ve sledované populaci nebyly zaznamenány žádné nově bezpečnostní signály stran nežádoucích účinků léčby (14, 15). Benefit cemiplimabu oproti chemoterapii se odrazil i v hodnocení parametru kvality života (dotazníky QLQ-C30 a QLQ-LC13). V celé studijní populaci Empower-Lung 1 změna oproti výchozímu stavu ukázala na prospěch léčby cemiplimabem ve zlepšení celkového zdravotního stavu, resp. snížení tíže symptomů (HR v rozmezí 0,48 až 0,63). Cemiplimab prokázal i nižší riziko definitvního zhoršení symptomů souvisejících s onemocněním (dušnost, kašel, bolest na hrudi, bolest jiných částí těla, únava) a stavů souvisejících s léčbou (periferní neuropatie, alopecie, nauzea/zvracení, ztráta chuti k jídlu) (16).

Závěr

Cemiplimab je lékem volby první linie léčby nemocných s NSCLC stadia III B, C, s expresí PD-L1 ≥ 50 %, kteří jsou neresekabilní z hlediska rozsahu nemoci, event. z důvodu interních charakteristik pacienta a současně nejsou vhodnými kandidáty pro aplikaci chemoradioterapie pro riziko neúměrné toxicity. Kazuistika naší pacientky popsala právě takovýto případ, kde cemiplimab v monoterapii prokázal efektivitu s velmi dobře přijatelným profilem toxicity. Vzhledem k tomu, že v této indikaci cemiplimab je již schváleným lékem Evropské lékové agentury, snad se v brzké době dočkáme i v České republice jeho použití v rámci standardní úhrady ze zdravotního pojištění.

LITERATURA

1. Modrá kniha České onkologické společnosti, 28. aktualizace. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2022. Available from: www.linkos.cz.
2. Seung SJ, Hurry M, Walton RN, et al. Retrospective cohort study of unresectable stage III non-small-cell lung cancer in Canada. Curr Oncol. 2020;27(4):e354-e360. doi: 10.3747/co.27.6047.
3. Agulnik J, Kasymjanova G, Pepe C, et al. Understanding clinical practice and survival outcomes in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer in a single centre in Quebec. Curr Oncol. 2020;27(5):e459-e466. doi: 10.3747/co.27.6241.
4. Shang S, Wang R, Wang F, et al. Treatment Patterns for Patients With Unresected Stage III NSCLC: Analysis of the Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER) Database. Front. Oncol. 2002;12:874022. doi: 10.3389/fonc.2022.874022.
5. Zemanova M, Pirker R, Petruzelka L, et al. Care of patients with non-small-cell lung cancer stage III – the Central European real-world experience. Radiol Oncol. 2020;54(2):209-220. doi: 10.2478/raon-2020-0026. PMID: 32463394; PMCID: PMC7276648.
6. Provencio M, Carcereny E, Rodríguez-Abreu D, et al. Lung cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). Transl Lung Cancer Res. 2019;8(4):461-475. doi: 10.21037/tlcr.2019.08.05.
7. Committee for the Assessment of NIH Research on Autoimmune Diseases; Board on Population Health and Public Health Practice; Health and Medicine Division; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Enhancing NIH Research on Autoimmune Disease. Washington (DC): National Academies Press (US); May 10, 2022.
8. Remon J, Hendriks LEL. Targeted therapies for unresectable stage III non-small cell lung cancer. Mediastinum. 2021;5:22. doi: 10.21037/med-21-8.
9. Goodman CD, Nijman SFM, Senan S, et al. A Primer on Interstitial Lung Disease and Thoracic Radiation. Journal of Thoracic Oncology 2020;15(6):902-913.
10. Pass HI, Ball D, Scagliotti GV, et al. IASCLC Thoracic Oncology. Elsevier; 2014.
11. Yamada M, Kudoh S, Hirata K, et al. Risk factors of pneumonitis following chemoradiotherapy for lung cancer. Eur J Cancer. 1998;34(1):71-75. doi:10.1016/s0959-8049(97)00377-8.
12. Ohe Y, Yamamoto S, Suzuki K, et al. Risk factors of treatment-related death in chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. Eur J Cancer. 2001;37(1):54-63. doi:10.1016/s0959-8049(00)00350-6.
13. Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. Acta Oncol. 2012 November;51(8):975-983. doi:10.3109/0284186X.2012.718093.
14. Sezer A, Kilickap S, Gumus M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2021;397:592-604.
15. Bondarenko I, Sezer A, Kilickap S, et al. Clinical benefit of first-line cemiplimab in patients with locally advanced NSCLC: subgroup analysis from EMPOWER-Lung 1. IASLC World Conference on Lung Cancer. 2021;September 8-14, Abstract FP04.03.
16. Gümüş M, Chen CI, Ivanescu C, et al. Patient-reported outcomes with cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 of ≥ 50 %: The EMPOWER-Lung 1 study. Cancer. 2023;129(1):118-129. doi:10.1002/cncr.34477.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.015

Studie CheckMate 9LA: komentář a kazuistika pacienta s mozečkovou metastázou a negativní PD-L1 expresí

Marie Drösslerová
Pneumologická klinika, 1. LF UK a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Pacienti s metastatickým NSCLC, u kterých nebyly prokázány řídící mutace, jsou v první linii léčeni imunoterapií v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií. Studie CheckMate 9LA prokázala účinnost a bezpečnost duální imunoterapie (nivolumab, ipilimumab) s limitovanou chemoterapií. Ze zmiňované kombinace mají výrazný přínos i nemocní s negativní PD-L1 expresí a vstupně detekovanými mozkovými metastázami. Naše kazuistika popisuje případ 72letého pacienta s NSCLC a mozečkovou metastázou, který je léčen režimem CheckMate 9LA.

Klíčová slova: NSCLC, IV. stadium, CheckMate 9LA, mozkové metastázy, kazuistika.

CheckMate 9LA trial: commentary and clinical case report of patient with cerebellar metastasis

Patients with non-oncogene-addicted metastatic NSCLC are treated with first- line immunotherapy with or without chemotherapy. CheckMate 9LA trial demonstrated survival benefits and safety of dual immunotherapy (nivolumab, ipilimumab) with limited chemotherapy. Survival outcomes were significantly improved in patients with tumor PD-L1 expression < 1% and baseline brain metastases. We present a clinical case of a 72 years old patient with NSCLC and cerebellar metastasis treated according to CheckMate 9LA trial.

Key words: NSCLC, stage IV, CheckMate 9LA, brain metastases, case report.

Krátce ke studii CheckMate 9LA

Studie CheckMate 9LA (NCT03215706) prokázala účinnost duální imunoterapie (nivolumab, ipilimumab) s limitovanou chemoterapií oproti chemoterapii samotné. Šlo o multicentrickou randomizovanou studii III. fáze. Zařazeni do ní byli dosud neléčení dospělí s NSCLC (non-small cell lung cancer) IV. klinického stadia nebo dospělí s rekurentním NSCLC, kteří měli dobrý výkonnostní stav odpovídající ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status) 0 nebo 1. Pro zařazení do studie bylo také nutné, aby pacient nevykazoval přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo aby byly mozkové metastázy adekvátně léčené. Účast nebyla umožněna nemocným s mutací EGFR (epidermal growth factor receptor) nebo translokací ALK (anaplastic lymphoma kinase) senzitivní na cílenou biologickou léčbu.

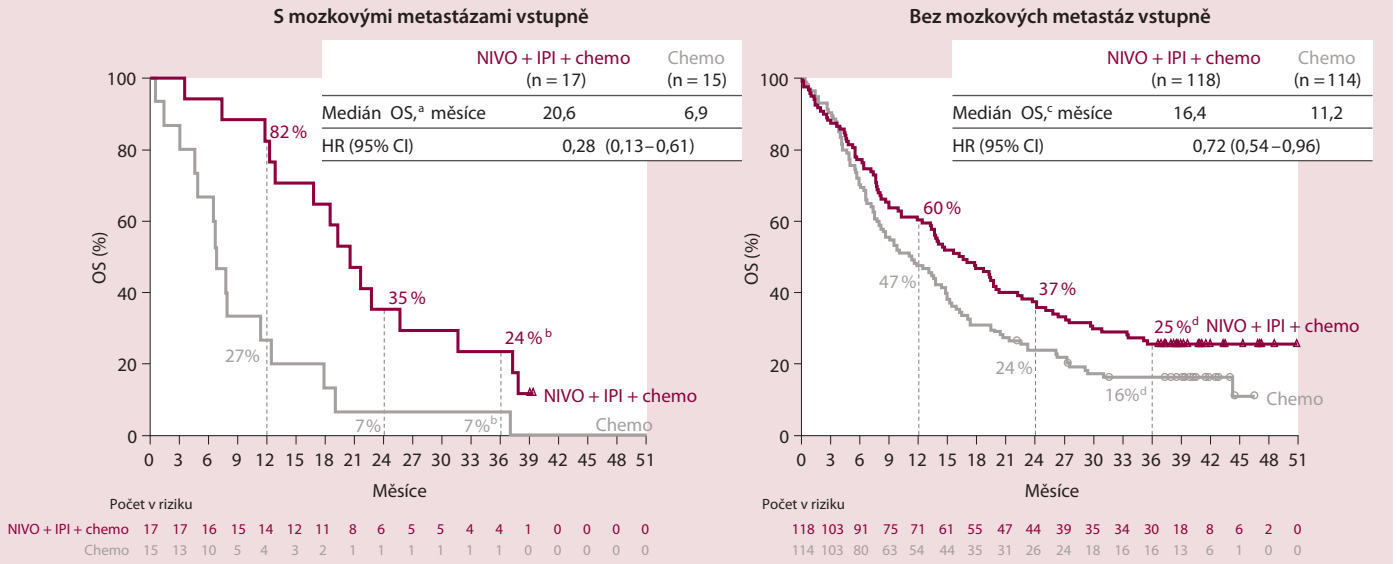
Celkem 719 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 do dvou ramen. V prvním, experimentálním rameni byla pacientům intravenózní infuzí aplikována kombinace nivolumabu (fixní dávka 360 mg každé 3 týdny) s ipilimumabem (dávka 1 mg/kg tělesné hmotnosti každých 6 týdnů) a vstupně 2 cykly chemoterapie platinovým dubletem (každé 3 týdny, výběr dle histologického typu). Léčba nivolumabem s ipilimumabem probíhala po dobu maximálně 2 let, dříve byla ukončena při progresi onemocnění nebo vzniku neakceptovatelné toxicity. Ve druhém, kontrolním rameni dostali pacienti standardní chemoterapii platinovým dubletem (celkem 4 cykly, podáváno každé 3 týdny, výběr dle histologického typu). V rameni s duální imunoterapií bylo zařazeno 18 % pacientů s mozkovými metastázami, v rameni s chemoterapií to bylo 16 %.

K dispozici máme již 3letá data. Aktualizované výsledky potvrzují dlouhodobý léčebný přínos kombinace nivolumabu s ipilimumabem a limitovanou chemoterapií oproti chemoterapii jak z hlediska OS (overall survival), tak v parametrech PFS (progression-free survival) a DOR (duration of response). Medián OS v rameni s duální imunoterapií činil 15,8 měsíce vs. v rameni se samotnou chemoterapií byl 11,0 měsíců (HR: 0,74; 95% CI: 0,62–0,87). V rameni s imunoterapií bylo dokumentováno rovněž delší PFS než v rameni se samotnou chemoterapií a pravděpodobnost PFS po 3 letech sledování byla 13 % v rameni s duální imunoterapií vs. 5 % v rameni s che-

MUDr. Marie Drösslerová
Pneumologická klinika, 1. LF UK a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha
marie.drosslerova@ftn.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):67-69
Článek přijat redakcí: 31. 12. 2022
Článek přijat k publikaci: 12. 1. 2023

Graf 1. *Grafy OS režim CheckMate 9LA vs. chemoterapie u pacientů s negativní PD-L1 expresí dle přítomnosti mozkových metastáz vstupně (vlevo s mozkovými metastázami, vpravo bez metastáz)*



Minimální délka sledování: 36,1 měsíce

[a]95% CI, 12,3–31,6 (NIVO + IPI + chemo) and 3,1–11,4 (chemo). [b]95% CI, 7–45 (NIVO + IPI + chemo) and < 1–26 (chemo). [c]95% CI, 12,4–20,0 (NIVO + IPI + chemo) and 7,9–14,8 (chemo). [d]95% CI, 18–34 (NIVO + IPI + chemo) and 10–24 (chemo).

moterapií. Nejčastější zaznamenané imunitně mediované nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 v experimentálním rameni byly gastrointestinální, kožní a jaterní. Většina z nich byla dobře zvládnutelná pomocí kortikosteroidů.

Z režimu CheckMate 9LA výrazně benefitovali pacienti s negativní PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) expresí, nezávisle na histologii nebo na přítomnosti mozkových metastáz v době zařazení. Pacienti s negativní PD-L1 expresí a zároveň s mozkovými metastázami detekovanými při zařazení dosáhli mediánu OS 20,6 měsíce při léčbě duální imunoterapií vs. 6,9 měsíce při terapii standardní chemoterapií (HR: 0,28; 95% CI: 0,13–0,61), (graf č. 1).

Kazuistika

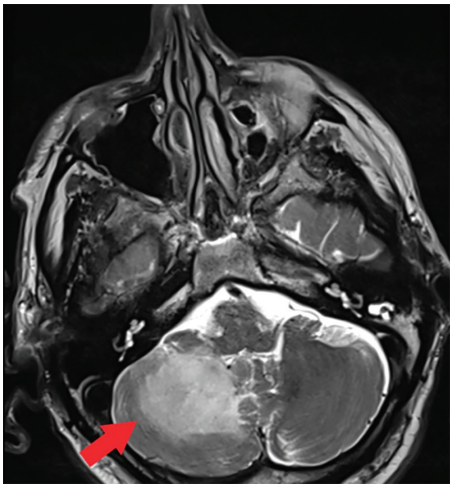
Našim pacientem je 72letý muž, běloch, exkuřák s celkovou náloží 52 balíčkoroků. V předchorobí se léčil pouze s arteriální hypertenzí a měl poruchu glukózové tolerance. U nemocného se v lednu 2022 objevilo výrazné vertigo a suchý kašel. Pro vertigo byl odeslán na neurologii do naší nemocnice.

MRI (magnetická rezonance) mozku odhalila solitární mozečkovou metastázu vpravo (velikost 23 × 29 × 24 mm) (obrázek č. 1). Neurologové indikovali kortikoidy, provedli skiagram hrudníku a pro vysokou suspekci na bronchogenní karcinom odeslali pacienta na naše pracoviště.

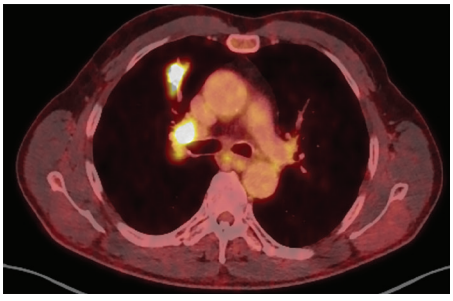
Vzhledem k neurologické symptomatice proběhlo nejprve ošetření mozečkové metastázy gama nožem. Následovala postupná detrakce kortikoidů a zároveň diagnostika plicního tumoru. Vyšetření PET/CT (pozitronová emisní tomografie) potvrdilo vysoce FDG (fluorodeoxyglukóza) avidní tumor v pravém horním plicním laloku (velikost 34 × 16 × 19 mm) s pravostrannou hilovou a mediastinální lymfadenopatií (obrázek č. 2). Při bronchoskopii měl nemocný normální endobronchiální nález. Přistoupeno bylo k punkci mediastinálních lymfatických uzlin pod EBUS (endobronchiální ultrasonografie). Konečná diagnóza zněla: NSCLC vpravo, adenokarcinom, T2N2M1b, IVA stadium, EGFR, ALK, ROS-1, PD-L1 vše negativní.

Pacient se na onkologickou ambulanci dostavil v březnu 2022. Kortikoidy již neužíval. V první linii léčby jsme indikovali duální imunoterapii v kombinaci s limitovanou chemoterapií. Konkrétně byla započata léčba imunoterapií ve složení nivolumab, ipilimumab a k ní vstupně pacient obdržel 2 cykly chemoterapie obsahující karboplatinu s pemetrexedem. V červenci 2022, po pátém cyklu léčby, nemocný absolvoval kontrolní MRI mozku a CT hrudníku a subfrenií. MRI mozku

Obr. 1. *Vstupní MRI mozku 1/2022 (solitární mozečková metastáza vpravo)*



Obr. 2. *Vstupní PET CT 2/2022 (na obrázku FDG avidní tumor v pravém horním plicním laloku s pravostrannou hilovou lymfadenopatií, dále u pacienta pravostranná mediastinální lymfadenopatie)*



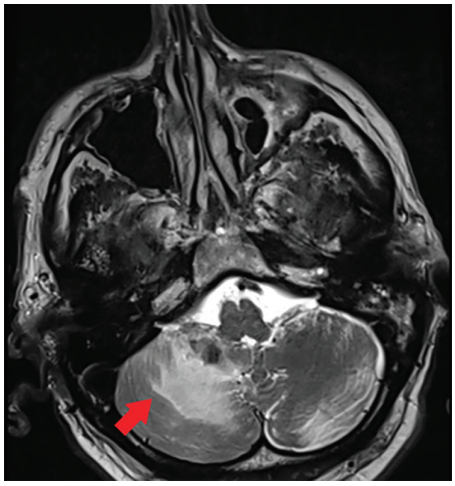
neodhalila nové léze, ozářená mozečková metastáza parciálně regredovala (obrázek č. 3). Na CT došlo k výrazné parciální remisi tumoru

(velikost 14 × 3 × 3 mm) a zcela regredovala lymfadenopatie (obrázek č. 4). Další kontrolní CT hrudníku a subfrenií bylo provedeno v listopadu 2022, po devátém cyklu terapie, trvá na něm téměř kompletní remise primárního tumoru (obrázek č. 5). MRI mozku proběhne začátkem ledna 2023, zhoršení či nové neurologické symptomy se neobjevily. V léčbě dále pokračujeme. Kromě hypertyreózy a následné hypotyreózy se u pacienta žádné nežádoucí účinky nevyskytly.

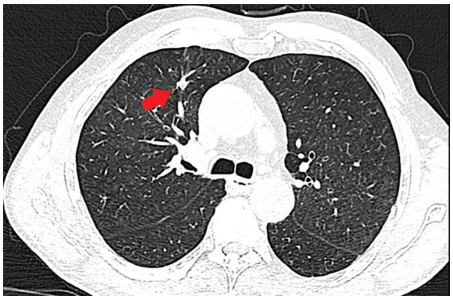
Diskuze

Na základě výsledků studie CheckMate 9LA lze u pacientů s metastatickým NSCLC indikovat v 1. linii léčby kombinaci nivolumabu s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny. Úhrada je u nás omezena na PD-L1 expresi 0–49%. Takto můžeme naše pacienty léčit již více než jeden rok. Přičemž je dobře známo, že z uvedené léčebné kombinace mají významný profit pacienti s negativní PD-L1 expresí. Jak ve studii, tak v reálné klinické praxi má velká část nemocných mozkové metastázy. Režim CheckMate 9LA lze nasadit, pokud pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo jsou mozkové metastázy adekvátně léčené. Stěžejním zobrazovacím vyšetřením je MRI mozku. Naše kazuistika jasně dokládá příznivý efekt duální imunoterapie s limitovanou chemoterapií u pacienta s negativní PD-L1 expresí a mozečkovou metastázou. Díky probíhající terapii má náš nemocný šanci na výrazné prodloužení života.

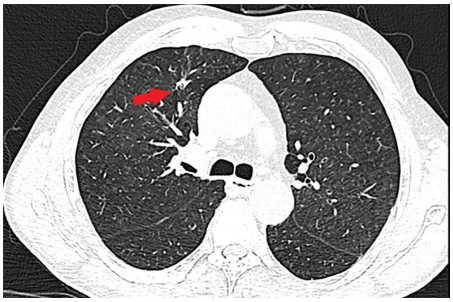
Obr. 3. *Kontrolní MRI mozku 7/2022 (parciální regrese solitární mozečkové metastázy vpravo)*



Obr. 4. *Kontrolní CT 7/2022 (výrazná parciální remise tumoru, kompletní regrese lymfadenopatie)*



Obr. 5. *Kontrolní CT 11/2022 (oproti předchozímu CT stacionární nález, nadále výrazná parciální remise tumoru, kompletní regrese lymfadenopatie)*



LITERATURA

1. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(2):198-211.

2. Paz-Ares LG, Ciuleanu TE, Cobo-Dols M, et al. First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cyclesofchemotherapy (chemo) versus chemoalone (4 cycles) in patients (pts) withmetastatic non-small cell lungcancer (NSCLC): 3-year update fromCheckMate 9LA. 2022 ASCO Annual Meeting, poster LBA9026.

3. John T, Ciuleanu T, Cobo Dols M, et al. Clinical outcomes in patients (pts) with tumor PD-L1 < 1% with first-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of chemotherapy (chemo) vs chemo alone for metastatic NSCLC (mNSCLC): Results from CheckMate 9LA. 2022 ESMO Congress, poster 1049P.



https://doi.org/10.36290/xon.2023.016

Světlobuněčný renální karcinom se sarkomatoidní dediferenciací v léčbě imunoterapií

Andrea Ondrušková, Hana Študentová, Anežka Zemánková
Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Sarkomatoidní podtyp karcinomu ledviny se vyskytuje vzácně. Je charakteristický velmi špatnou prognózou a nízkou odpovědí na terapii tyrosinkinázovými inhibitory. Novým standardem léčby se stávají check-point inhibitory (inhibitory kontrolních bodů) v kombinaci ipilimumab + nivolumab. Tato kazuistika představuje pacienta se světlobuněčným karcinomem ledviny se sarkomatoidní dediferenciací, který byl již vstupně generalizovaný a se špatnou prognózou. Pacient byl léčen kombinací ipilimumab + nivolumab s dobrou klinickou odezvou, radiologickou odezvou v podobě stabilizace nemoci a přežitím více než 2 roky.

Klíčová slova: karcinom ledviny, sarkomatoidní dediferenciace, imunoterapie, check-point inhibitory.

Clear-cell renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation treated with immunotherapy

Sarcomatoid renal cell carcinoma occurs rarely. It is characterized by a very poor prognosis and a low response to treatment with tyrosine kinase inhibitors. Combination of the checkpoint inhibitors ipilimumab and nivolumab is becoming a new standard of treatment. The case report presents a patient with clear-cell renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation that was already generalized at presentation and had a poor prognosis. The patient was treated with the combination of ipilimumab and nivolumab, resulting in a good clinical response, a radiological response in the form of disease stabilization, and a survival of more than two years.

Key words: renal cell carcinoma, sarcomatoid dedifferentiation, immunotherapy, checkpoint inhibitors.

Úvod

Karcinom ledviny tvoří asi 3 % všech zhoubných nádorů v populaci. Nejčastěji se vyskytuje okolo 55. roku, a to především v mužské populaci (1). Prognózu ovlivňuje několik faktorů. Největší vliv na prognózu má histologický typ nádoru, dále pak stadium choroby a s tím související velikost nádoru. Světová zdravotnická organizace rozlišuje dle histologie 8 typů karcinomu ledviny. Nejčastějším histologickým typem je v 75 % světlobuněčný karcinom, v menší míře pak papilární a chromofobní karcinom. Jednotlivé histologické typy mají více histologicky odlišných variant, přičemž jednou z nich je sarkomatoidní dediferenciace, její výskyt je kolem 10 %. Tato varianta disponuje nejhorší prognózou (2). Renální karcinomy se sarkomatoidní dediferenciací mají až v polovině případů zvýšenou expresi ligandu receptoru programové buněčné smrti (PD-L1) a silnou lymfocytární infiltraci (3, 4). Tato kombinace se u renálního karcinomu bez sarkomatoidní složky vyskytuje pouze v 5 % případů. Zmíněná kombinace předpokládá možný pozitivní efekt imunoterapie u renálních karcinomů se sarkomatoidní složkou.

Kazuistika

Tento případ popisuje 55letého muže, kuřáka (15 cig./den), který se dosud léčil pouze s gastroezofageálním refluxem. V době diagnózy byl v dobrém výkonnostním stavu.

V březnu 2020 započalo došetřování ve spádovém pracovišti pro gastrointestinální potíže (nauzea, zvracení). Endoskopicky byla zjištěna vředová choroba gastroduodena, jako vedlejší nález na ultrasonografii břicha byl zjištěn objemný tumor levé ledviny. Klinicky byl pacient bez urologické symptomatologie. V rámci stážování choroby se doplnila počítačová tomografie břicha (CT – computed tomography) s nálezem heterogenní expanze na levé ledvině o průměru 90 mm s invazí do perirenálního tuku a akcentací Gerontovy fascie, dále byly nalezeny zmnožené lymfatické uzliny paraaortálně, parakaválně a 3 ložiska plicního procesu nejasného původu.

Po konzultaci v rámci multidisciplinárního týmu byla indikována a následně provedena v červnu roku 2020 nefrektomie. V plánu bylo odstranění metastázy plic ve druhé době.

Histologicky se potvrdila diagnóza světlobuněčného renálního karcinomu se sarkomatoidní dediferenciací, pT3apN1M1, G4, dle kritérií International mRCC Database Consortium (IMDC) se špatnou prognózou (3b. – neutrofilie, hladina hemoglobinu, doba do zahájení systémové léčby).

MUDr. Andrea Ondrušková
Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc
Andrea.Ondruskova@fnol.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):70-71
Článek přijat redakcí: 30. 11. 2022
Článek přijat k publikaci: 11. 1. 2023

Vzhledem k nepříznivému výsledku histologického vyšetření a nálezu vícečetného metastatického postižení plic bylo upuštěno od plánované resekce metastázy plic a byla indikována systémová léčba kombinovanou imunoterapií ipilimumab + nivolumab.

V červenci 2020 byla zahájena 1. linie léčby kombinací nivolumab v dávce 3 mg/kg a ipilimumab v dávce 1 mg/kg. Hned po aplikaci první dávky byl průběh terapie komplikován boreliovou neuroinfekcí a následnou hlubokou žilní trombózou s nutností přerušení dosavadní onkologické léčby. Poté došlo k rozvoji imunitně podmíněné hepatopatie stupně 3 s nutností podání kortikoterapie po dobu necelých 3 měsíců s efektem. Pro vážné nežádoucí účinky imunoterapie byl pacient nadále pouze sledován. Kontrolní CT vyšetření v lednu 2021 ukázalo regresi nálezu na plicích a nejasný nález v lůžku ledviny. Nadále byl pouze sledován.

Následující CT z dubna 2021 zobrazilo již patrnou progresi útvaru v lůžku po nefrektomii a jednoho z ložisek plic. Pro progresi byla zahájena 2. linie léčby cabozantinibem v dávce 60mg/den od května roku 2021. Z důvodu nežádoucích účinků na gastrointestinální trakt (průjem stupně 3, nechutenství) byla dávka redukována na 20 mg/den až s následnou nutností přerušení terapie. Další CT vyšetření ukázalo nejasný plicní proces, který byl nakonec po konzultaci s plicním lékařem uzavřen jako progrese metastatického procesu a terapie cabozantinibem byla ukončena. Pacient nadále zůstal v klinicky dobrém stavu, do 3. linie léčby byla zvažována klinická studie MK-6482-005 (belzutifan vs. everolimus), pacient však nesplnil inclusion kritérium č. 3 (neabsolvoval 2 cykly imunoterapie) pro zařazení do této studie. Vzhledem k histologii a předchozí aplikaci jediné dávky imunoterapie bylo indikováno opětovně podání nivolumabu v monoterapii v dávce 240 mg à 2 týdny intravenózně po schválení revizním lékařem. V prosinci 2021 byla terapie nivolumabem v monoterapii zahájena. Léčbu pacient toleroval bez větších obtíží. Po 6 cyklech bylo doplněno CT vyšetření, kde přetrvávala multifokální cystická formace v lůžku po nefrektomii, nicméně nález na plicích byl v regresi velikosti, celkově tedy hodnoceno jako stabilizace nemoci. Pacient dosud pokračuje v terapii bez vážnějších nežádoucích účinků a v klinicky dobrém stavu. CT vyšetření nadále hodnotí stav jako stabilizaci nemoci.

Diskuze

Tato kazuistika poukazuje na účinnost imunoterapie u pacientů se světlobuněčným renálním karcinomem se špatnou prognózou dle IMDC.

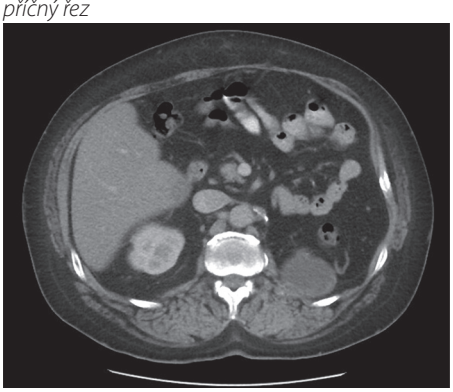
Z dosud dostupných dat vyplývá, že velmi účinnou léčbou sarkomatoidních renálních karcinomů je léčba kombinací imunoterapie nebo kombinovaná imunoterapie s tyrosinkinázovým inhibitorem.

V 1. linii léčby metastatického renálního karcinomu se střední a špatnou prognózou dle IMDC má v České republice úhradu kombinovaná imunoterapie nivolumabu v dávce 3 mg/kg a ipilimumabu v dávce 1 mg/kg, toto platí i u karcinomů se sarkomatoidní dediferenciací.

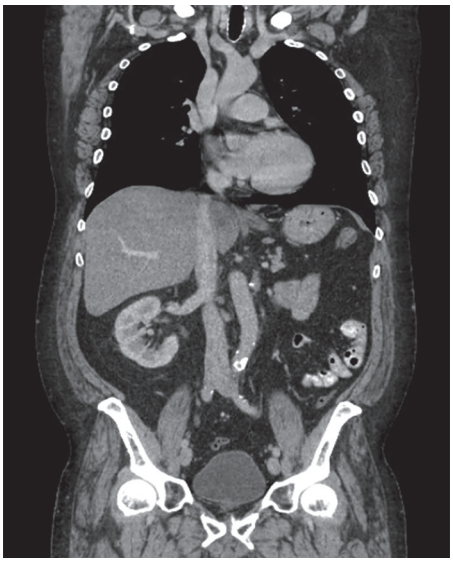
Vysokou účinnost této kombinace prokázala 3. fáze studie Checkmate 214 (nivolumab + ipilimumab versus sunitinib). Do této studie bylo zařazeno 1 096 pacientů, z toho 112 pacientů se sarkomatoidní složkou. Z podskupiny pacientů se sarkomatoidní složkou byla imunoterapie podána 60 pacientům a sunitinib 52 pacientům. Výsledky v této podskupině prokázaly v rameni s imunoterapií objektivní léčebnou odpověď u 56,7 % vs. 19,2 v rameni se sunitinibem. Kompletní remise dosáhlo 18,3 % pacientů léčených imunoterapií a žádný pacient léčený sunitinibem. Medián času do progrese i celkového přežití rovněž vyšel ve prospěch ramene s imunoterapií (doba do progrese 8,4 měsíce vs. 4,9 měsíce a celkové přežití 31,2 měsíce vs. 13,6 měsíce) (5, 6, 7).

Na základě klinických studií by měla být léčbou volby u metastatického renálního karcinomu se sarkomatoidní dediferenciací imunoterapie jakožto nejúčinnější dostupná terapie. Dle úhradové vyhlášky lze u těchto pacientů s dobrým prognostickým skóre zvolit kombinaci avelumabu s axitinibem, u pacientů se středním a špatným prognostickým skóre lze podat kombinaci ipilimumab a nivolumab.

Obr. 1. *CT 9/22 expanze v lůžku po nefrektomii, příčný řez*



Obr. 2. *CT 9/22 expanze v lůžku po nefrektomii, podélný řez*



Závěr

Kombinovaná imunoterapie nivolumabu s ipilimumabem dosahuje u pacientů s renálním karcinomem se sarkomatoidní diferenciací velmi dobré léčebné odpovědi. U pacientů s tímto histologickým subtypem by měla být léčba imunoterapií primárně zvažována.

LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J. Clin. 2021;71:209-249.
2. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur. Urol. 2016;70:93-105.
3. Kawakami F, Sircar K, Rodriguez-Canales J, et al. Programmed cell death ligand 1 and tumor-infiltrating lymphocyte status in patients with renal cell carcinoma and sarcomatoid dedifferentiation. Cancer. 2017;123:4823-4831.
4. Gupta S, Cheville JC, Jungbluth AA, et al. JAK2/PD-L1/PD-L2 (9p24.1) amplifications in renal cell carcinomas with sarcomatoid transformation: Implications for clinical management. Mod. Pathol. 2019;32:1344-1358.
5. Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma. Clin. Cancer Res. 2021;27:78-86.
6. Motzer RJ, Nizar M. Tannir DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine [online]. 2018;378(14):1277-1290 [cit. 2022-11-20]. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1712126.
7. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, et al. Patients with sarcomatoid renal cell carcinoma—Re-defining the first-line of treatment: A meta-analysis of randomised clinical trials with immune checkpoint inhibitors. Eur. J. Cancer. 2020;136:195-203.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.017

Rizika spojená s péčí o centrální žilní katétry u dětského pacienta v paliativní péči

Lenka Horáková[1, 2], Kateřina Horáčková[1]
[1] Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice
[2] Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita v Liberci

Úvod: U dětského pacienta v paliativním režimu může být zapotřebí zajištění žilního přístupu, který lze využívat v domácím i v nemocničním prostředí. Narušení kožní integrity však může zvýšit rizika, která mohou dětského pacienta ohrozit i na životě.
Cíl: Identifikovat a vyhodnotit rizika spojená s péči o centrální žilní katétry.
Metodika: Identifikace a vyhodnocení rizik probíhalo pomocí analýzy FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) a brainstormingu.
Výsledky: Rizika identifikovaná expertním týmem byla vyhodnocena jako významná. Ani nápravnými opatřeními není možné rizika zcela eliminovat, lze ale docílit jejich snížení na minimum.
Závěr: K zajištění dlouhodobé funkčnosti centrálních katétrů je zapotřebí vhodné edukování pečujících a správně provedená ošetřovatelské péče.

Klíčová slova: dětská paliativní péče, centrální žilní katétr, implantabilní port, periferně zavedený centrální žilní katétr, rizika.

Risks associated with central venous catheter care in a pediatric patient in palliative care

Introduction: For a paediatric patient on palliative care, the provision of venous access may be required, which can be used in the home or hospital setting. However, disruption of skin integrity may increase the risks, which can be life-threatening for the paediatric patient.
Objective: Identify and assess the risks associated with central venous catheter care.
Methodology: FMEA (Failure Mode and Effect Analysis), expert team brainstorming.
Results: The risks analysed were assessed as significant. Even corrective measures cannot eliminate the risks completely, but they can be reduced to a minimum.
Conclusion: Appropriate education and proper nursing care are needed to ensure the long-term functionality of central catheters.

Key words: pediatric palliative care, central venous catheter, implantable port, peripherally inserted central venous catheter, risk.

Úvod

Onemocnění dětských pacientů v paliativní péči většinou nemá jasnou prognózu. Tito pacienti vyžadují náročnou zdravotní péči, která může být zapotřebí po velmi dlouhou dobu a s tím souvisí také potřeba invazivních vstupů, který u každého dětského pacienta bude jiný, v závislosti na diagnóze (1). Pro přístup do žilního řečiště bývá volen nejčastěji centrální žilní katétr (2), jehož funkčnost významně ovlivňuje terapii a snižuje traumatizaci dětského pacienta (3). Zásadní roli v každodenní péči proto zaujímá dodržování kroků vedoucích k prevenci vzniku komplikací. Tato opatření začínají již zavedením a pokračují po celou dobu umístění katétru v těle dětského pacienta. Je tedy pro ošetřující osoby nezbytné znát správný způsob ošetření a všechna rizika (4).

V současné době je věnována zvýšená pozornost kvalitě a bezpečí poskytované zdravotní péče jak ze strany zdravotnické veřejnosti, tak i ze strany Ministerstva zdravotnictví České republiky. Ve světě je známo více než čtyřicet metod, které se zabývají vyhodnocováním potencionálních rizik (5). Pro vyhledání a hodnocení rizik bylo využito prospektivní analýzy FMEA (Failure Mode and Effect Analysis), jejíž prioritou je prevence možných pochybení.

Mgr. Bc. Lenka Horáková
Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita v Liberci
Lenka.Horakova@tul.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):72-74
Článek přijat redakcí: 7. 11. 2022
Článek přijat k publikaci: 15. 2. 2023

Metodika

Výzkumné šetření probíhalo v únoru 2022 s využitím analýzy FMEA. Hodnocení rizik probíhalo formou online brainstormingu, během kterého byla expertním týmem, složeného z odborníků z praxe, nejprve identifikována a následně bodově ohodnocena nejzávažnější rizika u centrálních žilních katétrů (periferně zavedeného centrálního katétru, implantabilního portu a centrálně zavedeného žilního katétru) v domácím a nemocničním prostředí. Expertní tým nejprve stanovil hodnotící škálu od 1–5 bodů. Dále tým hodnotil jednotlivá rizika ve třech oblastech, a to: závažnost rizika (S), pravděpodobnost vzniku (O) a pravděpodobnost odhalení (D). Hodnotící kritéria byla volně převzata z článku autorek Červenková, Hlaváčková a Hodačová (2018) (6). Průběh a výsledky hodnocení během brainstormingu byly zaznamenávány do připravených tabulek pro jednotlivé žilní katétry a pro domácí nebo nemocniční prostředí. Dále na základě přidělených bodů u identifikovaných rizik byla vypočítána závažnost rizika, kterou představuje RPN, ta se vypočítá jako součin hodnot přidělených pro závažnost rizika × pravděpodobnost vzniku × pravděpodobnost odhalení. Na základě RPN byla stanovena nápravná opatření a po jejich definování opět vypočítána míra rizika u katétrů.

Výsledky

Mezi hodnocená rizika expertní tým zařadil infekci, mechanické poškození katétru, okluzi a nevhodně provedenou edukaci. Celkově se bodové hodnocení u péče poskytované v domácí prostředí a v nemocničním prostředí příliš nelišilo. Tým se shodl na tom, že je to způsobeno tím, že si rodiče při péči o své nemocné dítě nedovolí udělat chybu a péči poskytují s maximální opatrností i v domácím prostředí. Ukázka hodnocení rizik u implantabilního portu v nemocničním prostředí viz Tabulka 1.

Vzhledem k tomu, že se jedná o hodnocení rizik u velmi vážně nemocných dětí se zajištěným žilním vstupem, který souvisí s narušením kožní integrity, mají hodnoty u závažnosti rizika, pravděpodobnosti vzniku i pravděpodobnosti odhalení z velké většiny vysoké hodnoty. Hodnoty u závažnosti rizika a pravděpodobnosti odhalení jsou vysoké z toho důvodu, že se jedná o rizika, která mohou dětského pacienta vážně ohrozit. Hodnoty u pravděpodobnosti odhalení jsou vysoké také z toho důvodu, že chybu nelze rozpoznat ve všech krocích poskytované péče. U navrhování opatření se expertní tým snažil o možnou eliminaci rizik na minimální úroveň. Po navržených opatřeních klesla u většiny rizik míra pravděpodobnosti vzniku, nikoliv však míra závažnosti rizika. Nelze docílit úplného vymizení rizika, to lze vysvětlit tím, že se jedná o žilní vstupy, u kterých je mnoho faktorů, které mohou zasáhnout do péče, a které nemusejí být na první pohled vidět např. související se zdravotním stavem dítěte, nebo lidským faktorem, který může mít také velký vliv. Je proto zásadní dobře edukovat pečující osoby a sestavit a naplánovat vhodný plán péče (7).

Tab. 1. *FMEA Implantabilní port v nemocničním prostředí (7)*

FMEA – PORT														
Hodnocení rizik před opatřením								Hodnocení rizik po opatření						
Riziko	**Označení rizika**	**Příčina**	**S**	**O**	**D**	**RPN**	**Míra rizika**	**Opatření**	**S**	**O**	**D**	**RPN**	**Míra rizika**
Infekce – lokální	R13	Nedostatečná kontrola místa implantace PORTU, nedodržení aspeptické přístupy během ošetřování	4	2	3	**24**	**Střední riziko**	Vhodný postup ze strany ošetřujících, edukace rodičů rozpoznání místních známek infekce	4	1	3	**12**	**Střední riziko**
Infekce – celková	R14	Nedodržení techniky ošetření, aseptického přístupu	5	2	3	**30**	**Vysoké riziko**	Aseptický přístup, používání vhodných pomůcek	5	1	3	**15**	**Střední riziko**
	R15	Nesprávná technika vyhmatání portu a napíchnutí jehly – paravaze	5	2	3	**30**	**Vysoké riziko**	Správný postup vyhmatání	5	1	3	**15**	**Střední riziko**
	R16	Zatrhnutí za infuzní set během aplikace léčiv dítětem	5	2	3	**30**	**Vysoké riziko**	Nutné dávat pozor – nelze definovat opatření	5	2	3	**30**	**Střední riziko**
	R17	Vstupuje do péče o žilní vstup více lidí (rodiče, sestřičky)	5	3	3	**45**	**Vysoké riziko**	Dodržení správného postupu ošetření, pomůcek a asepse	5	1	4	**20**	**Vysoké riziko**
Mechanické poškození	R18	Nevhodná velikost stříkačky (menší než 10 ml) – prasknutí katétru, špatná technika, vyndání jehly	5	2	4	**40**	**Vysoké riziko**	Dodržení správného postupu ošetření, pomůcek a asepse	5	1	4	**20**	**Střední riziko**
	R19	Rozpojení katétru od komůrky portu	5	1	4	**20**	**Střední riziko**	Pravidelně kontrolovat místo inzerce a pacienta	5	1	3	**15**	**Střední riziko**
Okluze	R20	Nedodržení časového odstupu mezi proplachy	5	2	3	**30**	**Vysoké riziko**	Nutné vše zaznamenat do průkazu k PORTU, do dokumentace, mít po ruce zprávy od lékaře	5	1	3	**15**	**Střední riziko**
	R21	Není aplikována zátka/nesprávná technika proplachu	5	2	3	**30**	**Vysoké riziko**	Nutné vše zaznamenat do průkazu k PORTU, do dokumentace, mít po ruce zprávy od lékaře	5	1	3	**15**	**Střední riziko**
Edukace pečujících (rodiny)	R22	Nervozita rodiny, nedostatečné vyzkoušení dovedností a připravenost na péči o dítě se zajištěním centrálním žilním vstupem	3	3	1	**9**	**Střední riziko**	Umožnit si vše dostatečně vyzkoušet, poskytnutí materiálů s kontakty na domácí hospic nebo domácí péči – ideálně při propouštění z nemocnice, již rodina ví, na koho se obrátit a kdo přebírá péči, mít k ruce brožuru nebo jiný materiál s postupem ošetření centrálních žilních vstupů	3	2	1	**6**	**Nízké riziko**

Diskuze

Centrální žilní katétry jsou v dnešní době běžnou součástí péče, proto je nezbytné snažit se o snižování rizik, která jsou spojena s insercí a péčí o tyto katétry. Je žádoucí dodržovat správný postup během poskytování ošetřovatelské péče. Ares a Hunter (8) uvádějí, že na celém světě je středem pozornosti snaha snížit komplikace, které mohou vzniknout nedodržováním daných pravidel. Nedomová a Hrubšová (3) zmiňují, že spolehlivost a funkčnost je závislá na kvalitně poskytnuté ošetřovatelské péči.

Expertní tým stanovil jako nejzávažnější rizika, která se pojí s ošetřováním centrálních žilních vstupů infekci, mechanické poškození a okluzi. Tyto komplikace zmiňují také Ares a Hunter (8). Mezi nejzávažnější a nejobávanější komplikaci ve spojitosti s centrálním žilním katétrem zařadil tým počtem bodů infekci, to samé uvádí také Nedomová a Hrubšová (9) a Petlachová (4). Tým jako nápravné opatření navrhoval nutné dodržování bariérové péče o tyto žilní vstupy a používání vhodných pomůcek. Nedomová a Hrubšová (9) uvádí, že mezi klíčové body patří hygiena rukou a dodržení aseptického přístupu během péče o katétr.

Při identifikaci a hodnocení rizik se členové týmu shodli, že ve zdravotnickém zařízení je pro rodiče snadnější pečovat o centrální žilní katétry, v domácím prostředí naopak obtížnější, zejména vlivem absence opory ošetřovatelského personálu a lékařů. Některé rodiny zvládnou vše samy, jiné však potřebují větší podporu. I přes všechny snahy odborníků je poskytování paliativní péče dětským pacientům omezeno, především nedostupností této péče ve všech krajích v České republice. Toto zjištění ve své práci uvádí také Sikorová (10). Uvádí také, že největší pokrytí služeb paliativní péče pro děti je v Praze a Brně (10).

Rizika a možné příčiny, které identifikoval na základě svých dlouholetých zkušeností sestavený expertní tým, byla analyzována pomocí FMEA. Tuto analýzu lze využít např. při poskytování péče, kde je velké riziko vzniku pochybení (11). Analýza se však opírá především o zkušenosti členů expertního týmu, z tohoto důvodu nelze výsledky zobecňovat plošně (12).

Závěr

Každé porušení kožního krytu však zvyšuje riziko infekce a dalších komplikací, z tohoto důvodu byla u dětí v paliativním režimu rizika hodnocena jako spíše vážná. Nejdůležitější je dodržení správného postupu ošetření, za dodržení všech bariérových opatření a použití vhodných pomůcek. Proto by další výzkum mohl být zaměřen na spokojenost s edukací a jejím průběhem ve zdravotnickém zařízení.

Pro rodinu vážná diagnóza představuje velmi obtížnou péči, často i těžká rozhodnutí. Podpora rodiny a důkladné zaučení v péči o centrální žilní katétry má tedy nezastupitelné místo v celém procesu péče. Pokud zdravotní stav jejich dítěte umožní péči v domácím prostředí, rodina se naučí pečovat o invazivní vstupy, získá jistotu, a pokud má dostatečnou podporu ze strany profesionálů, umožní to rodině fungovat v domácím prostředí.

Práce vznikla za podpory Institutu Pallium.

LITERATURA

1. Kosíková J, Krejčí J, Brinzanik L. Děti v péči domácího hospice. Praktický průvodce rozšiřováním služeb pro vedoucí [online]. [cit. 2022-2-30]. Available from: pallium.cz/wp-content/uploads/2022/02/Manual_online.pdf.
2. Feudtner Ch, et al. Pediatric Palliative Care Patients: A Prospective Multicenter Cohort Study. Pediatrics [online]. 2011;127(6):1094-1101 [cit. 2021-11-30]. Available from: doi:10.1542/peds.2010-3225.
3. Nedomová B, Hrubšová Z. Cievne přistupy u detí – indikácie a klasifikácia centrálních venózních vstupov. Pediatria pre prax. 2021b;22(2):51-56.
4. Petlachová M. Péče o centrální venózní katétry. Pediatr. praxi. 2012;13(1):52-54.
5. Šupšáková P. Řízení rizik při poskytování zdravotních služeb: manuál pro praxi. Praha: Grada; 2017.
6. Červenková Z, Hlaváčková E, Hodačová L. Analýza rizik při předepisování a podávání analgetik. Management rizik ve zdravotnictví. 2018;2(3):15-21.
7. Horáková L. Problematika péče o invazivní vstupy u dětského pacienta v paliativní péči. Diplomová práce. Univerzita Pardubice: Fakulta zdravotnických studií; 2022.
8. Ares G, Hunter CJ. Central venous access in children. Current Opinion in Pediatrics [online]. 2017;29(3):340-346 [cit. 2021-30-11]. doi:10.1097/mop.0000000000000485.
9. Nedomová B, Hrubšová Z. Cievne vstupy v neonatológii a komplikácie centrálních venózních vstupov. Pediatria pre prax. [online]. 2021a;22(2):110-113 [cit. 2021-11-30].
10. Sikorová T. Paliativní a hospicová péče u dětí a mladistvých [online]. Ostrava; 2021 [cit. 2022-03-28]. Available from: https://theses.cz/id/m5fw2u/. Diplomová práce. Ostravská univerzita, Fakulta sociálních studií.
11. Brabcová I, et al. Využití metody FMEA v řízení rizik ve zdravotnictví. Onkologie. 2021;15(4):197-203.
12. Shebl NA, Franklin BD, Barber N. Failure mode and effects analysis outputs: are they valid? BMC health services research [online]. 2021;12(150):1-10 [cit. 2021-11-30]. https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-150.



LORVIQUA®▼
LORLATINIB

je v monoterapii hrazen k léčbě dospělých pacientů s pokročilým ALK+ NSCLC, u nichž došlo k progresi onemocnění po: léčbě alektinibem nebo ceritinibem jako první léčbě ALK TKI; nebo léčbě krizotinibem a nejméně jedním dalším ALK TKI.[1]

Podrobné podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz.

HRAZENO OD 1. 4. 2022[3]

NÁSLEDNÁ LINIE JE JASNÁ

Předepište přípravek Lorviqua 100 mg 1× denně po progresi onemocnění, a tím dejte naději vašim pacientům[1,2]

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: Lorviqua 25 mg, 100 mg potahované tablety. **Složení:** Lorlatinibum 25 mg, 100 mg v jedné potahované tabletě. Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy 1,58 mg, 4,20 mg; a další pomocné látky. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na anaplastickou lymfomovou kinázu (ALK), kteří dosud nebyli léčeni inhibitorem ALK. Léčba dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na ALK, u nichž došlo k progresi onemocnění po: léčbě alektinibem nebo ceritinibem jako první léčbě inhibitorem tyrozinkináz (TKI) ALK; nebo léčbě krizotinibem a nejméně jedním dalším ALK TKI. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 100 mg lorlatinibu užívaná perorálně jednou denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti lze dávku snížit na 75 mg nebo 50 mg 1x denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na lorlatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A4/5. **Zvláštní upozornění:** Hlášeny hyperlipidemie, účinky na centrální nervový systém, atrioventrikulární blokáda, pokles ejekční frakce levé komory, zvýšení lipázy a amylázy, intersticiální plicní onemocnění / pneumonitida, hypertenze, hyperglykemie. Je nutno předcházet souběžnému užívání se substráty CYP3A4/5 s úzkými terapeutickými indexy. Obsahuje laktózu, pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Podávání silného induktoru CYP3A4/5 s lorlatinibem je kontraindikováno. Je nutné se vyhýbat výrobkům z grapefruitu. Pokud je souběžné podávání silného inhibitoru CYP3A4/5 nevyhnutelné a nelze zvážit použití jiného konkomitantního léčivého přípravku s nižší schopností inhibovat CYP3A4/5, doporučuje se snížit dávku lorlatinibu. Je nutno předcházet souběžnému podávání lorlatinibu a substrátů CYP3A4/5 s úzkými terapeutickými indexy. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Pacientky musí během léčby používat vysoce účinnou nehormonální metodu antikoncepce, protože lorlatinib může způsobit, že hormonální antikoncepce nebude účinná. Je-li nutné používat hormonální antikoncepci, musí být současně používán kondom. Účinná antikoncepce se musí dále používat ještě nejméně 35 dní po skončení léčby. Mužští pacienti musí během léčby a minimálně 14 týdnů po poslední dávce používat účinnou antikoncepci, včetně kondomu, a mužští pacienti s těhotnými partnerkami musí používat kondomy. Údaje o podávání lorlatinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Kojení má být během léčby lorlatinibem a po dobu 7 dní od poslední dávky přerušeno. Muži mají před léčbou vyhledat pomoc za účelem účinného zachování fertility. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Lorlatinib má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení nebo obsluhování strojů je zapotřebí opatrnosti, jelikož se u pacientů mohou objevit nežádoucí účinky na CNS. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky: hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie, edém, periferní neuropatie, zvýšení tělesné hmotnosti, kognitivní poruchy, únava, artralgie, průjem a poruchy nálady. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly kognitivní poruchy a pneumonitida. **Předávkování:** Neexistuje žádné antidotum. Vzhledem k účinku na PR interval závislému na dávce se doporučuje EKG monitorování. **Uchovávání:** Nevyžadují se žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Blistry OPA/Al/PVC se zadní stranou z hliníkové fólie obsahující 10 potahovaných tablet. Balení s 3, 9 nebo 12 blistry. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/19/1355/001-003. **Datum poslední revize textu:** 27.01.2022. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění s omezením. S úhradou přípravku v konkrétní indikaci se seznamte na www.sukl.cz. Před předepsáním se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku.

ALK: anaplastická lymfomová kináza; NSCLC: nemalobuněčný karcinom plic; TKI: inhibitor tyrozinkinázy.

Reference: 1. LORVIQUA – Souhrn údajů o přípravku (SPC). **2.** Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lancet Oncol. 2018. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30649-1. **3.** SÚKL. Návrh Seznamu cen a úhrad LP/PZLÚ k 20. 3. 2022. Dostupné na: https://www.sukl.cz/sukl/navrh-seznamu-cen-a-uhrad-lp-pzlu-k-20-3-2022. Navštíveno dne 22. 3. 2022.

Souhrnné údaje o přípravku jsou také k dispozici na adrese:
Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, tel.: +420 283 004 111, www.pfizer.cz

PP-LOR-CZE-0020

Pfizer

Novalgin® 500 mg

monohydrát solné soli metamizolu

VÍTĚZ PROTI BOLESTI



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: Novalgin 500 mg/ml injekční roztok, Novalgin 500 mg potahované tablety. **Léčivá látka:** metamizolum natricum monohydricum 500 mg v 1 ml inj. roztoku nebo v 1 potah. tbl. **Indikace:** Silná akutní nebo chronická bolest. Horečka nereflektující na jinou léčbu. **Dávkování a způsob podání:** Je nezbytné zvolit nejnižší dávku, která dostačuje ke kontrole bolesti a horečky. P.o. podání obvykle dostačuje k dosažení uspokojivé analgezie. Je nutné vzít v úvahu, že parenterální podání je spojeno s vysokým rizikem anafylaktických/anafylaktoidních reakcí. *Dospělí a mladiství* od 15 let (> 53 kg) mohou jednorázově užít až 1 000 mg metamizolu až 4x denně v intervalech 6–8 hodin; i.v. podání - jednotlivá dávka 1-5 ml, max. denní dávka 10 ml. *Mladiství 46–53 kg (13-14 let):* i.v. a i.m podání - jednotlivá dávka 0,8–1,8 ml, max. denní dávka 3,2-7,2 ml. *Děti 31-45 kg (10-12 let):* i.v. a i.m podání - jednotlivá dávka 0,5–1,4 ml, max. denní dávka 2,0-5,6 ml. *Děti 24-30 kg (7-9 let):* i.v. a i.m podání - jednotlivá dávka 0,4-1 ml, max. denní dávka 1,6-4,0 ml. *Děti 16-23 kg (4-6 let):* i.v. a i.m podání - jednotlivá dávka 0,3 -0,8 ml, max. denní dávka 1,2-3,2 ml. *Děti 9–15 kg (1-3 roky):* i.v. a i.m podání - jednotlivá dávka 0,2–0,5 ml, max. denní dávka 0,8-2,0 ml. *Kojenci 5-8 kg (3-11 měsíců):* i.v. a i.m. podání - jednotlivá dávka 0,1–0,2 ml, max. denní dávka: 0,4-0,8 ml. Porucha funkce jater a ledvin: Vzhledem k tomu, že při poruše funkce ledvin nebo jater je míra eliminace snížena, je třeba se vyhnout opakovaným vys. dávkám. Při krátkodobém užívání není třeba snížit dávku. U starších pac. a pac. v celkově špatném zdrav. stavu nutno počítat s možným zhoršením funkcí ledvin a jater. Tablety se polykají celé s dostatečným množstvím vody. Pediatrická populace: Novalgin tablety se nedoporučuje podávat dětem < 15 let vzhledem k danému množství 500 mg metamizolu obsaženého v 1 tbl. Parent. podání je spojeno s vyšším rizikem anafylakticko/anafylaktoidních reakcí, je nezbytné zajistit, aby pac. zůstal ležet a byl pod přísným lék. dohledem. Metamizol nesmí být podán parenterálně pac. s hypotenzí nebo hemodynamicky nestabilním. **Kontraindikace:** Alergie na metamizol nebo jiné pyrazolony nebo pyrazolidiny (i s anamnézou agranulocytózy po podání některé z těchto látek), porucha funkce kostní dřeně nebo porucha hematopoézy, analgetické astma nebo analgetická intolerance typu urtikarie-angioedém, tj. pac. se známým vznikem bronchospasmu nebo jiných anafylaktoidních reakcí po podání salicylátů, paracetamolu nebo jiných nenarkotických analgetik, alergie na kteroukoliv pomoc. látku přípravku, akut. intermitentní hepatická porfyrie, vrozený defekt glukózo-6-fosfát dehydrogenázy, třetí trimestr těhotenství. **Zvláštní upozornění:** V případě neutropenie a pancytopenie musí být léčba metamizolem ihned ukončena a musí být monitorován kompletní krevní obraz, dokud se neupraví. Okamžitě vyhledat lékaře, pokud se během léčby objeví příznaky svědčící o poruchách krve (např. slabost, infekce, horečka, vznik modřin, krvácení, bledost). Opatrnost u astmat. nebo atop. pac., pac. s urtikarií, přecitlivělostí na alkohol, na barviva a konzervační látky (možný výskyt anafylakt. šoku). Byly hlášeny závaž. kožní nežád. účinky(SCARS), vč. Stevensova-Johnsonova sy. (SJS), tox. epidermální nekrolýzy (TEN) a polékové reakce s eozinofilií a systém. příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující či fatální. Objeví-li se příznaky SJS, TEN či DRESS, léčbu okamžitě ukončit a již nikdy znovu nezahajovat. Podání metamizolu může vyvolat izolované hypotenzní reakce (zřejmě závisící na dávce a pravděpodobněji po parenterálním podání). Pokud je absolutně nezbytné vyhnout se snížení tlaku krve, smí se metamizol podávat pouze za přísného sledování oběh. funkcí. U pac. s poškozením ledvin nebo jater je doporučeno vyhnout se vys. dávkám metamizolu, protože je u těchto pac. sníženo jeho vylučování. Byly hlášeny případy akut. hepatitidy převážně hepatocelulárního charakteru s nástupem za několik dnů až několik měsíců po zahájení léčby. Metamizol nesmí být znovu nasazen pac. s epizodou poškození jater během léčby metamizolem, u nichž nebyla nalezena jiná příčina poškození jater. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Metamizol může indukovat metabolizující enzymy včetně CYP2B6 a CYP3A4. Současné podávání s bupropionem, efavirenzem, metadonem, valproátem, cyklosporinem, takrolimem nebo sertralinem může způsobit snížení plazm. koncentrací těchto léků s možným snížením klin. účinnosti. Přidáním k metotrexátu se může zvýšit hematotoxicita metotrexátu (především u starších pacientů), ne podávat tuto kombinaci. Současné podání metamizolu a kys. acetylsalicylové může snížit účinnost na agregaci krev. destiček. Možná interference s výsledky některých lab. testů. **Těhotenství a kojení:** Metamizol prochází placentární bariérou. Užívání metamizolu se během 1. a 2. trimestru nedoporučuje. Použití během 3. trimestru je kontraindikováno. Je nezbytné vyhnout se zejm. opakovanému použití metamizolu během kojení. V případě jednorázového podání se doporučuje, aby matky shromažďovaly a likvidovaly mateřské mléko 48 h po podání dávky. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** V doporučených dávkách nemá metamizol vliv na schopnost reagovat a soustředit se. **Nežádoucí účinky** (zpravidla vzácné nebo jejich frekvenci z dostupných údajů nelze určit): Aplast. anemie, agranulocytóza, pancytopenie, anafylaktický šok, anafylaktické/anafylaktoidní reakce, Kounisův sy., izolované hypotenzní reakce, vyrážka, fix. lékový exantém, SJS nebo Lyellův sy., DRESS, zhoršení ledvinové nedostatečnosti (velmi vzácně akut. selhání ledvin, intersticiální nefritida), bolest a lokální reakce (někdy zahrnující i flebitidu). **Předávkování:** Projevuje se těmito příznaky: nausea, zvracení, abdominální bolesti, zhoršení funkce ledvin/akut. selhání ledvin a vzácněji centrálně nervové příznaky (závrať, somnolence, kóma, křeče) a pokles tlaku krve (někdy progredující do šoku), také srdeční arytmie. Specif. antidotum neexistuje, pro omezení systém. absorpce lze použít výplach žaludku nebo aktivní uhlí. Hlavní metabolit metamizolu může být odstraněn hemodialýzou, hemofiltrací, hemoperfuzí nebo plazmat. filtrací. **Podmínky uchovávání**: Novalgin inj. roztok - přípravek nevyžaduje žádné zvlášt. podmínky uchovávání, Novalgin tablety - uchovávat při teplotě do 25 °C. **Druh obalu a obsah balení:** Novalgin inj. roztok - ampulky z hnědého skla, vložka z plastické hmoty, krabička; velikost balení 5x5 ml, 10x2 ml; Novalgin tablety - Al/PVC blistr, krabička; velikost balení 20, 50 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Opella Healthcare Czech s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika. **Registrační čísla:** injekce 07/448/00-C, tablety: 07/447/00-C. **Datum poslední revize textu:** 21. 3. 2022. **Výdej:** Novalgin 500 mg/ml inj. roztok a Novalgin 500 mg potah. tbl. je vázán na lékař. předpis. Novalgin inj. roztok balení 5x5 ml je plně hrazen, balení 10x2 ml je částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění, Novalgin tbl. není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

Určeno pro odbornou veřejnost.
MAT-CZ-2200208 - 2.0 - 04/2022

www.sanofi.cz

Evropská 846/176a
160 00 Praha 6, Česká republika

Tel.: (+420) 233 086 111
E-mail: cz-info@sanofi.com

sanofi