Onkologie

2023

4

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

HLAVNÍ TÉMA – LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO NÁDORU KOLOREKTA

Imunoterapie metastatického kolorektálního karcinomu

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu s mutací BRAF V600E

Možnosti a opodstatněnost znovunasazení anti-EGFR léčby u předléčených RAS wild pokročilých kolorektálních karcinomů

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 3. a vyšší linie

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Neo-/adjuvantní imunoterapie a cílená léčba nemalobuněčného plicního karcinomu

Postavení ruxolitinibu v léčbě pravé polycytemie

Současné postavení nefrektomie v léčbě metastatického renálního karcinomu

Cemiplimab: monoterapie a kombinační léčba NSCLC – analýza lokálně pokročilých stadií

Konsolidační léčba brentuximab vedotinem u pacientů s relabujícím/refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem po provedení autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk v České republice

Moderní přístup k léčbě chronické lymfocytární leukemie

SDĚLENÍ Z PRAXE

Využití imunoterapie a cílené léčby u Richterovy transformace

Nivolumab v léčbě předléčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou

Efekt imunoterapie a radioterapie v léčbě karcinomu z Merkelových buněk u pacienta s myelodysplastickým syndromem

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Možná nastal čas použít ponatinib už po prvním selhání 2G TKI [1,2]

Iclusig přináší perspektivní možnosti léčby CML na základě dat i zkušeností [3,4]

ICLUSIG®
(ponatinib) tablets

BECAUSE TOMORROW MATTERS



1. Hochhaus A, et al. Leukemia. 2020;34:966–84; **2.** Lipton JH, et al. Leuk Res. 2015;39:58–64; **3.** Cortes JE, et al. Blood. 2018;132(4):393–404. **4.** Cortes J, et al. Blood. 2021;138(21):2042–2050.

Iclusig 15 mg
S: Ponatinibum 15 mg v 1 potahované tabletě. **I:** Iclusig je indikován u dospělých pacientů s následujícími stavy: chronická, akcelerovaná nebo blastická fáze chronické myeloidní leukemie (CML) při rezistenci k dasatinibu nebo nilotinibu; intoleranci dasatinibu nebo nilotinibu a u pacientů, u nichž není z klinického hlediska vhodná následná léčba imatinibem; nebo přítomnosti mutace T315I; akutní lymfoblastická leukemie s pozitivním Philadelphia chromozomem (Ph+ ALL) při rezistenci k dasatinibu; intoleranci dasatinibu a u pacientů, u nichž není z klinického hlediska vhodná následná léčba imatinibem; nebo přítomnosti mutace T315I. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZU:** Myelosuprese: Iclusig bývá spojován se závažnou trombocytopenií, neutropenií a anémií. Po dobu prvních 3 měsíců je třeba každé 2 týdny vyšetřovat krevní obraz; poté se vyšetřuje jednou měsíčně nebo podle klinické indikace. Myelosuprese byla obecně reverzibilní a obvykle ustoupila po dočasném vysazení nebo snížení dávky. U pacientů léčených přípravkem Iclusig se vyskytly arteriální okluze. Riziko vzniku arteriální okluze má pravděpodobně vztah k dávce. Před zahájením léčby ponatinibem je třeba zhodnotit kardiovaskulární stav pacienta. V případě arteriální okluze nebo tromboembolie je třeba podávání přípravku okamžitě přerušit. Během léčby je třeba sledovat a hodnotit krevní tlak při každé lékařské kontrole a hypertenzi je třeba léčit až do normalizace. Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání přípravku Iclusig toto riziko pečlivě zvážit. U pacientů je třeba soustavně sledovat známky či příznaky srdečního selhání a ty je třeba léčit podle klinické indikace, včetně přerušení léčby přípravkem Iclusig. U pacientů s rozvojem závažného srdečního selhání je třeba zvážit ukončení léčby ponatinibem. Iclusig bývá rovněž spojován s pankreatitidou. Může být potřebné přerušení užívání přípravku nebo snížení dávek. Jestliže je zvýšení hladiny lipázy provázeno břišními příznaky, podávání Iclusigu je třeba přerušit a pacienty vyšetřit, zda nemají známky pankreatitidy. U pacientů s pankreatitidou nebo zvýšenou konzumací alkoholu v anamnéze se doporučuje zachovávat opatrnost. Pacienty se závažnou nebo velmi závažnou hypertriglyceridemií je nutno správně léčit, aby se riziko pankreatitidy snížilo. Nelze vyloučit klinicky významný vliv na interval QT. Iclusig může vést ke zvýšení hladin ALT, AST, bilirubinu a alkalické fosfatázy. Testy jaterních funkcí mají být prováděny před zahájením léčby a sledovány v pravidelných intervalech podle klinické indikace. Při závažné nebo těžké hemoragii je třeba léčbu přípravkem Iclusig přerušit a vyhodnotit stav pacienta. U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči viru hepatitidy B, dochází k reaktivaci po zahájení léčby inhibitory tyrosinkinázy BCR-ABL. Před zahájením léčby přípravkem Iclusig mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. U pacientů s poruchou funkce jater a ledvin (s odhadovanou clearance kreatininu <50 ml/min nebo pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin), je třeba opatrnosti. U starších pacientů je vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků. Iclusig obsahuje monohydrát laktózy. Při řízení nebo obsluhování strojů se doporučuje opatrnost. **NÚ:** Časté závažné NÚ (>1/100): pneumonie, pankreatitida, bolesti břicha, fibrilace síní, pyrexie, infarkt myokardu, ischemická choroba dolních končetin, anémie, angina pectoris, febrilní neutropenie, snížení počtu trombocytů, hypertenze, ischemická choroba srdeční, městnavé srdeční selhání, cévní mozková příhoda, sepse, akutní poškození ledvin, infekce močových cest, zvýšení hladiny lipázy. Velmi časté NÚ (≥1/10): infekce horních cest dýchacích, anémie, trombocytopenie, neutropenie, snížení chuti k jídlu, insomnie, bolest hlavy, závratě, hypertenze, dyspnoe, kašel, bolest břicha, průjem, zvracení, zácpa, nauzea, zvýšení hladiny lipázy, zvýšení hladiny ALT a AST, vyrážka, suchá kůže, pruritus, bolest kostí, artralgie, myalgie, bolesti v končetinách, bolesti zad, svalové spazmy, únava, astenie, periferní edémy, pyrexie, bolest. Časté NÚ (≥ 1/100 až < 1/10): pneumonie, sepse, folikulitida, celulitida, pancytopenie, febrilní neutropenie, leukopenie, lymfocytopenie, hypotyreóza, dehydratace, retence tekutin, hypokalcemie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypofosfatemie, hypertriglyceridemie, hypokalemie, snížení tělesné hmotnosti, hyponatremie, cévní mozková příhoda, mozkový infarkt, periferní neuropatie, letargie, migréna, hyperestezie, hypestezie, parestezie, tranzitorní ischemická ataka, rozmazané vidění, suché oko, periorbitální edém, otok očních víček, konjunktivitida, zhoršení zraku, srdeční selhání, infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, angina pectoris, perikardiální výpotek, fibrilace síní, snížení ejekční frakce, akutní koronární syndrom, flutter síní, ischemická choroba dolních končetin, periferní ischemie, stenóza periferní tepny, intermitentní klaudikace, hluboká žilní trombóza, návaly horka, zčervenání, plicní embolie, pleurální výpotek, epistaxe, dysfonie, plicní hypertenze, pankreatitida, zvýšení hladiny amylázy v krvi, gastroezofageální refluxní choroba, stomatitida, dyspepsie, abdominální distenze, břišní diskomfort, sucho v ústech, krvácení do žaludku, zvýšení hladiny krevního bilirubinu, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy, svědivá vyrážka, exfoliativní vyrážka, erytém, alopecie, kožní exfoliace, noční pocení, hyperhidróza, petechie, ekchymóza, bolest kůže, exfoliativní dermatitida, hyperkeratóza, hyperpigmentace kůže, muskuloskeletální bolest, bolest šíje, muskuloskeletální bolest na hrudi, erektilní dysfunkce, zimnice, chřipkovité onemocnění, bolest na hrudi jiného než kardiálního původu, hmatná rezistence , otok obličeje. Pacienti musí být upozorněni na to, aby podezření na kožní reakce ihned hlásili, zejména pokud budou tyto reakce spojeny s tvorbou puchýřů, olupováním, postižením sliznic nebo systémovými příznaky. **IT:** Opatrnost je třeba při podávání spolu se silnými inhibitory CYP3A4, které mohou zvyšovat koncentrace ponatinibu v séru a při léčbě je třeba se vyvarovat podávání silných induktorů CYP3A4, které mohou snižovat koncentrace ponatinibu v séru. Ponatinib je inhibitorem P-gp a BCRP in vitro, může mít potenciál pro zvyšování plazmatických koncentrací souběžně podávaných substrátů P-gp nebo BCRP a může zvyšovat jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Při souběžném podávání ponatinibu s těmito léčivými přípravky se doporučuje pečlivý lékařský dohled. **TL:** Ženám ve fertilním věku léčeným přípravkem Iclusig je třeba doporučit, aby neotěhotněly, mužům je třeba doporučit, aby během léčby nepočali dítě. Je nutno používat účinnou metodu antikoncepce. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Pokud je přípravek užíván v těhotenství, pacientka musí být informována o potenciálním riziku pro plod. Kojení má být během léčby přerušeno. **D:** Doporučená zahajovací dávka ponatinibu je 45 mg jednou denně. Riziko vzniku arteriální okluze má pravděpodobně vztah k dávce. Zvažte snížení dávky přípravku Iclusig na 15 mg u pacientů s chronickou fází CML, kteří dosáhli velké cytogenetické odpovědi. Léčba má pokračovat, dokud se u pacienta neobjeví známky progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Při ztrátě odpovědi lze dávku znovu zvýšit na dříve tolerovanou dávku 30 mg nebo 45 mg 1 × denně. Tablety mají být polykány celé, nerozdrcené ani rozpouštěné, lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Úpravu dávkování je třeba zvážit při projevech hematologické i nehematologické toxicity. V případě těžkých nežádoucích účinků je nutno léčbu vysadit. U pacientů, jejichž nežádoucí účinky odezněly nebo jsou mírnější, lze zvážit opětovné zahájení podávání přípravku Iclusig a zvyšování dávky zpět na denní dávku užívanou před výskytem nežádoucího účinku, pokud je to z klinického hlediska vhodné. **DRR:** Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko. Reg.č.: EU/1/13/839/001. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uzavřenou nádobku s vysoušedlem ponechte v lahvičce. **Datum poslední revize textu SPC:** 24. 3. 2022. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

22-04-E1-17407

Angelini Pharma

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

Nové trendy v léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

dostává se Vám do rukou vydání časopisu Onkologie, které se věnuje několika zajímavým tématům léčby pokročilého kolorektálního karcinomu. Tento nádor je jednou z nejčastějších onkologických diagnóz a ve všech vyspělých státech jeho incidence setrvale narůstá. V mezinárodním srovnání Česká republika obsazuje místa porovnatelná s evropským průměrem. Podle nejnovějších dat ÚZIS se incidencí řadí výskyt kolorektálního karcinomu v ČR na 14. místo v rámci Evropy a na 17. místo v rámci celého světa.

Pokročilý kolorektální karcinom zůstává v naprosté většině případů inkurabilní, nicméně za posledních 30 let byly zaznamenány významné pokroky v úspěšnosti léčby. A tím bylo dosaženo toho nejdůležitějšího, co naše pacienty zajímá většinou nejvíce, a to že budou déle žít!

V 90. letech minulého století jsme se dočkali k dosavadním fluoropyrimidinům nových preparátů – oxaliplatiny a irinotecanu. Chemoterapie zůstává dosud základem léčby těchto onemocnění, ale zlepšování léčebných výsledků přinesly nové cílené molekuly. Po dalších deseti letech přišla éra monoklonálních antiangiogenních protilátek a následovaly antiEGFR protilátky. S tím se prodlužovala délka přežití našich pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem z cca 12 měsíců až na více než 3 roky. Následovala lavina dalších klinických studií, která na přesně a úzce specifikovaných populacích pacientů prokazovala většinou velmi významný efekt nových cílených molekul. V současné době máme pro případy s BRAF aktivační mutací cílené BRAF blokátory, umíme překlenout necitlivost některých nádorů s mutací KRAS G12C vůči antiEGFR protilátkám aplikací KRAS-G12C inhibitorů. Rozšířily se indikace použití anti-HER protilátek i pro pokročilý kolorektálním karcinom s amplifikací HER2neu genu. Jsou k dispozici data o velmi zajímavé léčebné účinnosti znovunasazení anti-EGFR léčby u RAS wild tumorů – rechallenge. Vzácně mohou být užity u aktivační NTRK genové fúze i specifické NTRK blokátory.

Samostatnou kapitolou je pokrok v užití imunoterapie. Nádory s průkazem mikrosatelitní instability sice tvoří jen 5–7 % všech případů a majoritně se jedná o pravostrané karcinomy, ale po jistém období tápání a neuspokojivých výsledků léčby imunoterapií PD-L1 pozitivních nádorů přišly velmi zajímavé výsledky při použití imunoterapie u nádorů s průkazem mikrosatelitní instability (MSI-high).

Dalším trendem je významnější zapojení chirurgické resekce metastatické nemoci, a to zejména po předchozí neoadjuvantní a konverzní protinádorové léčbě. S tím i souvisí intenzifikace režimů a četnější používání tripletní chemoterapie. Ale i po selhání několika linií paliativní protinádorové léčby máme pacientům stále co nabídnout – kromě standardních preparátů 3. a vyšší linie (regorafenib, trifluridin/tipiracil) se mohou uplatnit některé již výše zmíněné preparáty či léčebné přístupy (imunoterapie, anti-HER léčba, B-RAF blokátory, rechallenge anti-EGFR léčby).

Délkou přežití našich pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem jsme se dostali z průměrných 12 měsíců v 80. letech minulého v éře fluoropyrimidinů k současným více než 5 letem v některých definovaných skupinách pacientů. Základem je podat správnou léčbu správnému pacientovi ve správný čas! To klade zvýšené nároky na diagnostiku pomocí zobrazovacích metod a bouřlivě se rozvíjející patologickou diagnostiku, včetně NGS (Next-generation sequencing). Se znalostmi těchto výsledků je pak vždy nutné konsenzuálně vytvořit v rámci multidisciplinárního týmu doporučení pro pacienta – tzv. léčbu šitou na míru (tailoring therapy).

Pevně věřím, že předkládané přehledné články o léčbě kolorektálního karcinomu s využitím BRAF blokátorů, imunoterapie, o léčbě s opakovanou antiEGFR léčbou, o léčbě konverzní umožňující chirurgické řešení metastatické nemoci a v neposlední řadě i o možnostech léčby vyšších paliativních režimů Vás zaujmou.

MUDr. Zdeněk Linke
Onkologická klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

ONKOLOGIE ROČNÍK 17, 2023, ČÍSLO 4 TIRÁŽ

Redakční rada: prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., MUDr. Viera Bajčiová, CSc., prof. 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: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Redaktorka:
Mgr. Eva Kultanová, kultanova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:
DTP SOLEN, Aneta Děrešová

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

Citační zkratka: Onkologie.

Registrace MK ČR pod číslem 17305
ISSN 1802-4475 (print)
ISSN 1803-5345 (on-line)

Časopis je indexován v: EMBASE, Scopus.

Články prochází dvojitou recenzí.
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.

Předplatné pěti čísel časopisu včetně supplement na rok 2023.

ČR: tištěná 1 100 Kč, elektronická 660 Kč.

Objednávky na www.solen.cz ➜
predplatne@solen.cz
nebo 585 204 335.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsah

SLOVO ÚVODEM

219 Zdeněk Linke
Nové trendy v léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu

HLAVNÍ TÉMA – LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO NÁDORU KOLOREKTA

224 Stanislav Batko
Imunoterapie metastatického kolorektálního karcinomu

230 Jiří Tomášek
Léčba metastatického kolorektálního karcinomu s mutací BRAF V600E

233 Zdeněk Linke
Možnosti a opodstatněnost znovunasazení anti-EGFR léčby u předléčených RAS wild pokročilých kolorektálních karcinomů

241 Pavel Pacas, Adam Lukáč
Léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 3. a vyšší linie

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

246 Martin Svatoň, Jiří Blažek
Neo-/adjuvantní imunoterapie a cílená léčba nemalobuněčného plicního karcinomu

252 Natália Podstavková
Postavení ruxolitinibu v léčbě pravé polycytemie

257 Vladimír Šámal, Igor Richter, Vít Paldus, Marie Pechová
Současné postavení nefrektomie v léčbě metastatického renálního karcinomu

261 Marie Drösslerová
Cemiplimab: monoterapie a kombinační léčba NSCLC – analýza lokálně pokročilých stadií



Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

Moving forward

Otevírá nové obzory ve 3. linii mCRC

CELKOVÉ PŘEŽITÍ VÍCE NEŽ 10 MĚSÍCŮ[1]

Kombinace Lonsurf® s bevacizumabem dosahuje dosud nepřekonaných výsledků ve 3. linii léčby mCRC, mediánu OS 10,8 měsíce, kdy téměř polovina pacientů přežívá více než 12 měsíců.[1]

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 kombinaci s bevacizumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC), kteří podstoupili dva předchozí režimy protinádorové léčby zahrnující chemoterapie založené na fluorpyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látky a/nebo anti-EGFR látky**. 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/m²/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/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² 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. Při použití přípravku Lonsurf v kombinaci s bevacizumabem k léčbě metastazujícího CRC je dávka bevacizumabu 5 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jednou za 2 týdny**. **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*:** Pacientům, kteří si přejí počít dítě, se doporučuje, aby před zahájením léčby přípravkem Lonsurf vyhledali reprodukční poradenství ohledně kryokonzervace vajíček nebo spermií**. **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, stomatitida. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, infekce, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgeuzie, závratě, bolest hlavy, hypertenze, dušnost, bolest břicha, zácpa, ulcerace v ústech, orální poruchy, hyperbilirubinemie, vyrážka, artralgie, myalgie, 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:* Infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, kandidózní infekce, bakteriální infekce, neutropenická sepse, infekce horních cest dýchacích, konjuktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, periferní neuropatie, neurotoxicita, parestezie, letargie, vertigo, angina pectoris, arytmie, palpitace, hypotenze, zrudnutí, plicní embolie, dysfonie, epistaxe, rinorea, kašel, gastrointestinální krvácení, ileus, kolitida, gastritida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, análnízánět, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, glositida, onemocnění zubu, říhání, flatulence, hepatotoxicita, syndrom palmárně-plantární erytrodysestezie, kopřivka, akné, hyperhidróza, porucha nehtů, bolest kostí, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, porucha mikce, hematurie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změn tělesné teploty, nepříjemné pocity v končetinách, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšení INR, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. *Vzácné***:* Infekční enteritida, tinea pedis, septický šok, granulocytopenie, dna, hypernatremie, pocit pálení, dysestezie, hyperestezie, hypoestezie, synkopa, katarakta, suché oči, rozostřené vidění, diplopie, snížení zrakové ostrosti, ušní diskomfort, embolie, orofaryngeální bolest, pleurální výpotek, ascites, akutní pankreatitida, subileus, zápach z úst, bukální polyp, hemoragická enterokolitida, krvácení z dásní, ezofagitida, periodontální nemoc, proktalgie, refluxní gastritida, biliární dilatace, puchýř, erytém, hypersenzitivní reakce na světlo, olupování kůže, otok kloubů, neinfekční cystitida, leukocyturie, xeróza, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, prodloužení QT intervalu na EKG, pokles celkové hladiny proteinů. *Post-marketingové zkušenosti:* hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů 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: 07/2023. 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 monoterapii v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v kombinaci s bevacizumabem v indikaci kolorektální karcinom a 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

SERVIER
moved by you

Reference: 1. Prager GW, for the SUNLIGHT investigators. *N Engl J Med.* 2023;388(18):1657–1667

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

267 Jozef Michalka, Zdeněk Král, Jana Marková, Ľubica Gahérová, Mária Maco, Vít Procházka, Andrea Janíková, Jan Kořen, Alice Sýkorová, Pavla Štěpánková, Kateřina Steinerová, Lekaa Mohammad, Juraj Ďuraš, Barbora Velacková, Tomáš Doležal, Kateřina Benešová, Marie Lukášová, Heidi Móciková
Konsolidační léčba brentuximab vedotinem u pacientů s relabujícím/refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem po provedení autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk v České republice

273 Lukáš Smolej
Moderní přístup k léčbě chronické lymfocytární leukemie

SDĚLENÍ Z PRAXE

282 Tereza Líkařová, Martin Špaček
Využití imunoterapie a cílené léčby u Richterovy transformace

287 Beatric Bencsiková
Nivolumab v léčbě předléčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou

290 Miroslav Důra, Ivana Krajsová, Jolana Mertová
Efekt imunoterapie a radioterapie v léčbě karcinomu z Merkelových buněk u pacienta s myelodysplastickým syndromem

FACEBOOK
https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/
@SolenMedicalEducation

X
https://twitter.com/MedicalSolen
@MedicalSolen

LINKEDIN
https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/
#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**
» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH
» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**
» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY
» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH
» NOVINKY V **E-SHOP**U
… a mnoho dalšího

…**nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

ERBITUX®
CETUXIMAB

MOJE LÉČBA VOLBY U PACIENTŮ S mCRC* RAS WT:** ERBITUX®

KLINICKY OVĚŘENÝ STANDARD V LÉČBĚ mCRC*[9]



ERBITUX® – ANTI-EGFR LÉČBA:

- podložená daty a rozsáhlou klinickou zkušeností[1-5]
- s prokázanou dlouhodobou účinností[6-7]
- cílená léčba zvyšující naději na přežití[8]

* mCRC = metastatický kolorektální karcinom RAS WT.**

** RAS WT = gen kódující proteinovou RAS kinázu/GTP-ázu divokého typu.

Reference: 1. Van CutsemE, et al. J Clin Oncol 2015;33:692–700. **2.** Qin S, et al. J Clin Oncol 2018;36:3031–3039. **3.** Stintzing S, et al. ASCO 2018 (Abstract No. 3508 –poster). **4.** Venook A, et al. JAMA 2017;317:2392–2401. **5.** Venook AP, et al. Oral presentation at ESMO 2016. **6.** Yoshino T, et al. Ann Oncol 2018;29:44–70. **7.** Holch JW, et al. Eur J Cancer 2017;70:87–98. **8.** Heinemann V, et al. Br J Cancer. 2021;124:587–594. **9.** Anti-EGFR léčba, např. ERBITUX® je doporučována českými guidelines pro léčbu metastatického kolorektálního karcinomu RAS WT**, Modrá kniha České onkologické společnosti (29. aktualizace, vydáno 1. 3. 2023).

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok - Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatiny a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžité a trvalé přerušení léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospazmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychium). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka - noha. **Těhotenství a kojení:** Podání v průběhu těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos léčby pro matku převáží možné riziko pro plod. Je doporučeno, aby ženy 2 měsíce po poslední dávce nekojily. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml nebo 100 ml lahvičku s obsahem 5 mg/ml cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003, EU/1/04/281/005. **Datum poslední revize textu:** 05/2022. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307.

CZ-ERBMCRC-00239

Merck spol. s r.o. | Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4
tel.: +420 272 084 211 | fax: +420 272 084 307 | www.merck.cz | www.medimerck.cz

MERCK

https://doi.org/10.36290/xon.2023.043

Imunoterapie metastatického kolorektálního karcinomu

Stanislav Batko
Onkologická klinika, FN Motol a 2. lékařská fakulta UK, Praha
Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Imunoterapie má v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu své pevné místo u pacientů s mikrosatelitovou instabilitou/deficiencí v mismatch repair genech tvořících zhruba 5 % všech metastatických kolorektálních karcinomů. Data z menších studií také silně svědčí pro obdobně dobrou účinnost také u tumorů s mutací POLE1/POLD1. Probíhá intenzivní výzkum snažící se prolomit rezistenci k imunoterapii pozorovanou u mikrosatelitně stabilních nádorů kolorekta. Některé menší nerandomizované studie naznačují možný benefit kombinace imunoterapie s multikinázovými inhibitory nebo chemoterapií a cílenou léčbou v populaci mikrosatelitně stabilních tumorů, avšak negativní výsledky několika nedávno publikovaných studií ukazují nutnost dalšího výzkumu před uvedením do praxe. Slibné se jeví testování nové generace imunoterapie.

Klíčová slova: metastatický kolorektální karcinom, imunoterapie, MSI, MMS, dMMR, pMMR, pembrolizumab, nivolumab, botensilimab, KEYNOTE-177, CheckMate-142.

Recent advances in immunotherapy for metastatic colorectal cancer

Immunotherapy has a established role in the treatment of metastatic colorectal cancer in patients with microsatellite instability/deficiency in mismatch repair genes accounting for roughly 5% of all metastatic colorectal cancers. Data from smaller studies also strongly support similarly good efficacy in tumors with the POLE1/POLD1 mutation. Intensive research is underway to break down the resistance to immunotherapy observed in microsatellite stable colorectal cancers. Some smaller non-randomized studies suggest a possible benefit of combining immunotherapy with multikinase inhibitors or chemotherapy and targeted treatment in the population of microsatellite stable tumors, but negative results from several recently published studies indicate the need for further research before implementation into clinical praxis. Promising results were seen with novel generation of immunotherapy agents.

Key words: metastatic colorectal cancer, immunotherapy, MSI, MSS, dMMR, pMMR, pembrolizumab, nivolumab, botensilimab, KEYNOTE-177, CheckMate-142.

Úvod

Kolorektální karcinom (CRC) je celosvětově třetí nejčastější malignitou a druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění (1). V roce 2020 bylo zaznamenáno 1,9 milionu nových případů a současně více než 900 tisíc lidí tomuto onemocnění podlehlo. Mezi rozvíjejícími se státy a státy s rozvinutými ekonomikami panují až desetinásobné rozdíly v incidenci s nejvyšší četností v Evropě, Severní Americe a asijských zemích s vysokým podílem starší populace, jako je například Japonsko. Screening sice slaví dílčí úspěchy u populace nad 50 let, avšak vzrůstá počet kolorektálních karcinomů s časným nástupem ve věkové skupině pod 50 let (2).

Primárně metastatické onemocnění je při diagnóze zachyceno u zhruba 20–25 % pacientů (3), dalších 20–50 % pacientů s lokálním onemocněním časem relabuje a vyvine metastatické onemocnění (4). Arzenál léčby metastazujícího onemocnění v současnosti sestává z chemoterapie, biologické léčby a imunoterapie. Tyto jednotlivé mohou být podávány samostatně nebo častěji v kombinacích.

Doposud prokázala imunoterapie u metastatického kolorektálního karcinomu přesvědčivý efekt v populací pacientů s deficiencí v mismatch repair genech (dMMR)/

MUDr. Stanislav Batko
Onkologická klinika FN Motol a 2. lékařská fakulta UK, Praha
Stanislav.Batko@fnmotol.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):224-229
Článek přijat redakcí: 1. 8. 2023
Článek přijat k publikaci: 21. 8. 2023

mikrosatelitovou instabilitou (MSI high), kterou lze diagnostikovat u cca 5 % případů metastatického onemocnění, se silnou převahou pravostranných nádorů. Studie v neselektovaných populacích a u nádorů s proficientními mismatch repair geny pMMR/mikrosatelitně stabilním (MSS) onemocněním byla po dlouhou dobu provázena řadou negativních výsledků, avšak v poslední době byly prezentovány slibné výsledky.

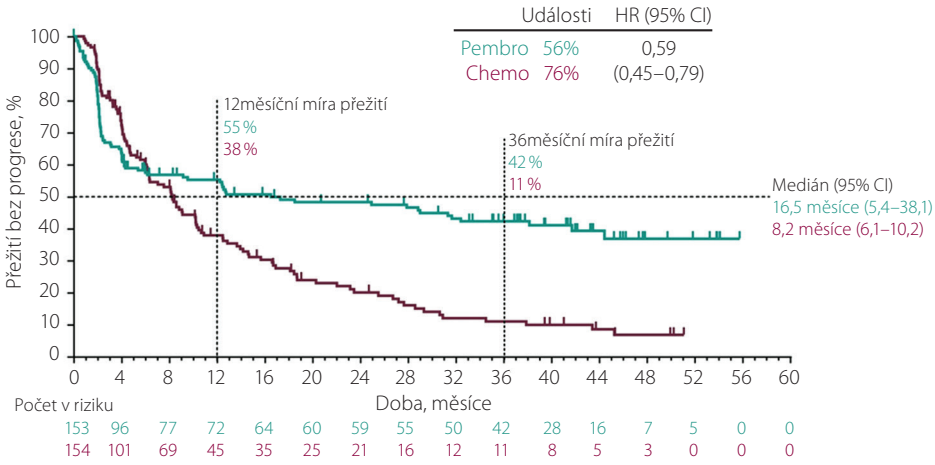
Imunoterapie u dMMR/MSI high metastatických nádorů

V této podskupině se nabízejí dvě léčebné možnosti a to použití pembrolizumabu či kombinace ipilimumabu a nivolumabu. Pembrolizumab staví na výsledcích randomizované studie fáze III KEYNOTE 177, stavějící na poznatcích z předchozích menších studií. První z nich, KEYNOTE-016 (5) publikovaná v roce 2015 v populaci předléčených pacientů ukázala, že účinnost pembrolizumabu (testováno bylo 11 pacientů s MSI-H a 22 pacientů s MSS kolorektálním karcinomem) je limitována na MSI high populaci s objektivní odpovědí (ORR), která byla zaznamenána u 40 % pacientů s MSI-H mCRC a četnost kontroly onemocnění DCR (90 %). Důležitý střípek poznání přinesla studie fáze 1b KEYNOTE-028 (6), jenž přispěla k porozumění role PD-L1 u kolorektálního karcinomu. Ze vzorku 137 pacientů s na léčbu refraktorním, metastatickým CRC byla prokázána PD-L1 pozitivita u 24 % a do studie bylo následně zařazeno 23 pacientů. Nádorová odpověď byla zaznamenána u jediného pacienta, který se odlišoval od zbytku studiové populace tím, že měl MSI high kolorektální karcinom.

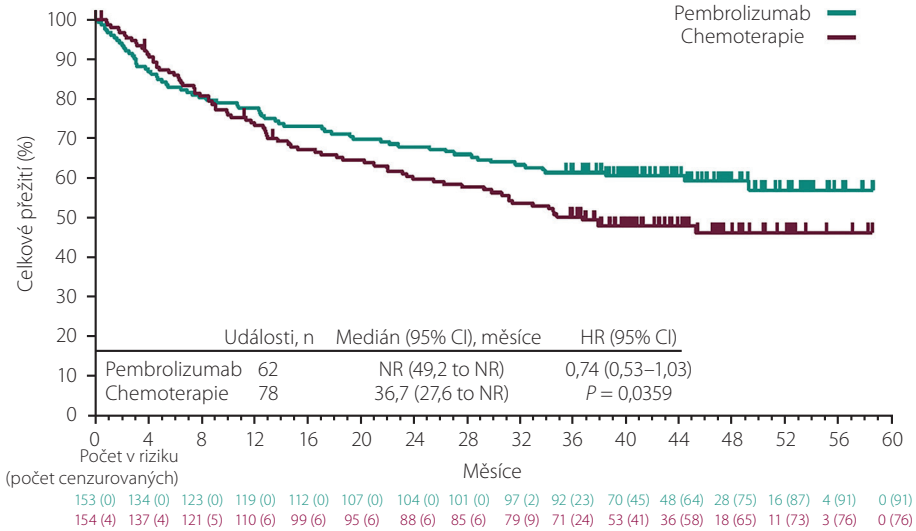
Nejrozsáhlejší publikovaná mezinárodní randomizovaná studie fáze III KEYNOTE-177 (7), v populaci pacientů s MSI-H/dMMR metastatickým kolorektálním karcinomem, v níž byl pembrolizumab testován v první linii léčby v monoterapii proti standardní léčbě chemoterapií FOLFOX + bevacizumab/cetuximabem dle RAS mutačního statutu. Primární cíle představovaly parametry PFS a OS, přičemž je nutné poznamenat, že byl pacientům v kontrolní skupině po progresi umožněn crossover, čímž dochází k podhodnocení rozdílu v celkovém přežití. V této studii bylo v následujících liniích anti-PD-1/PD-L1 exponováno 60 % pacientů ze skupiny s chemoterapií. Podání pembrolizumabu vedlo k významně delšímu PFS v porovnání se standardní léčbou (16,5 vs. 8,2 měsíce; HR 0,60; 95% CI, 0,45–0,80; p = 0,0002), (Obr. 1). Srovnání mediánu celkového přežití vykázalo trend k lepšímu přežití ve skupině s pembrolizumabem (HR 0,74; 95% CI, 0,53–1,03; P = 0,0359; mOS nedosažen vs. 36,7 měsíce), (Obr. 2). Celková objektivní odpověď nastala u 43,8 % pacientů s pembrolizumabem, přičemž u 11 % se jednalo o kompletní remisi, v rameni se standardní léčbou činila ORR 33,1 % s 4 % kompletních remisí. Kontrolu onemocnění (DCR) dosáhlo 65 % pacientů v rameni s pembrolizumabem oproti 75 % pacientům v rameni se standardní léčbou. Primární progrese onemocnění byla zaznamenána u 29,4 % pacientů s pembrolizumabem a 12,3 % pacientů v kontrolním rameni. Medián trvání odpovědi ve skupině s chemoterapií činil 10,6 měsíce, ve skupině s imunoterapií nebyl dosažen. Po 24měsíčním sledování přetrvávala odpověď u 83 % pacientů s pembrolizumabem oproti 35 % pacientů se standardní léčbou (Obr. 2). Pohled do podskupinových analýz odhaluje zajímavé výsledky; z léčby profituje většina podskupin pacientů, nikoliv však pacienti s mutacemi KRAS a NRAS (HR 1,19, 95% CI 0,68–2,07). Kupodivu, v křehkých subpopulacích – podskupiny pacientů s ECOG 1 a ve věkové kategorii > 70 let, kde se preference imunoterapie před standardní volbou chemoterapie a cílené léčby jeví jako méně zatěžující volba – také neprokazovaly jednoznačný profit imunoterapie nad kontrolním ramenem. Každopádně je pembrolizumab obsažen v současných léčebných doporučení ESMO, NCCN i České onkologické společnosti.

Další, praxi měnící, je studie fáze 2 CheckMate-142. Primárním cílem této studie byla četnost celkové léčebné odpovědi. V kohortě s monoterapií nivolumabem (8)

Obr. 1. *Přežití bez progrese KEYNOTE 177*



Obr. 2. *Finální celkové přežití ve studii KEYNOTE 177*

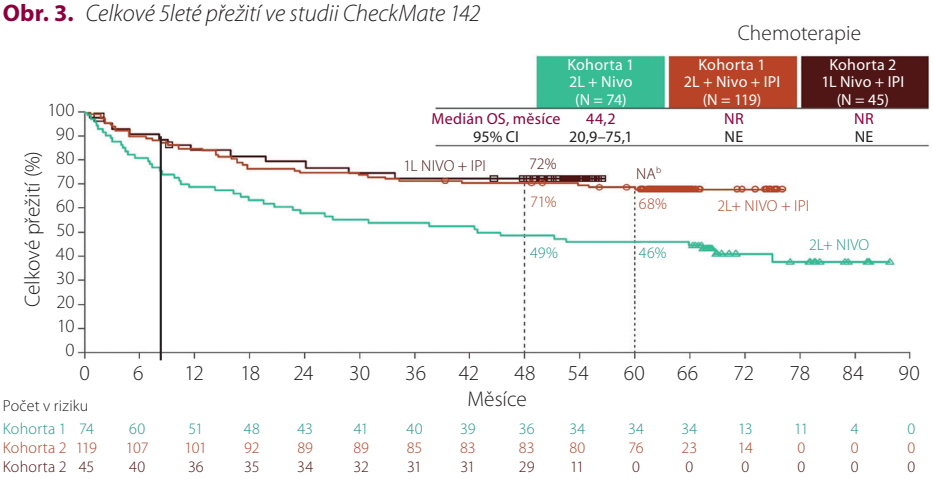


v populaci pacientů s MSI-H mCRC předléčenými nejméně 1 linií terapie (více než 50 % pacientů před vstupem do studie absolvovalo 3 a více linií léčby) byla ve vzorku 72 pacientů při prodlouženém sledování pozorována ORR 34 % a četnost kontroly onemocnění (DCR) 62 %. Medián trvání odpovědi nebyl dosažen. V této studii byl nivolumab podáván v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny do progrese, umrtí, neakceptovatelné toxicity nebo odvolání souhlasu. Medián přežití bez progrese činil 6,6 měsíců, přičemž po 9 měsících nastala fáze plato s přetrvajícím 44 % podílem pacientů bez progrese. Medián celkového přežití v celkové populaci nebyl dosažen, při 18měsíčním sledování přežívalo 66 % pacientů.

V kohortě 119 pacientů léčených kombinací nivolumabu plus ipilimumabu (9). Podmínkou vstupu byla předléčenost alespoň jednou linií léčby. Léčebný režim sestával ze 4 cyklů nivolumabu 3 mg/kg + ipilimumabu 1 mg/kg po třech týdnech, následovaných nivolumabem 3 mg/kg po 2 týdnech. Nejnovější data popisující účinnost tohoto režimu vycházejí z 5letého sledování. Kombinace nivolumabu + ipilimumabu navodila nádorovou odpověď u 65 % pacientů, přičemž u 13 % pacientů byla zaznamenána kompletní odpověď. Kontroly onemocnění (DCR) dosáhlo 81 %.

Efektivitu kombinace ipilimumabu s nivolumabem lze demonstrovat na faktu, že ani po pěti letech sledování nebylo dosaženo mediánu trvání odpovědi, mediánu PFS ani OS OS. Četnost PFS po 5 letech (10) sledování činila 52 %, četnost OS po 4 letech 68 %, (Obr. 3), (a to u populace se 76 % pacienty předléčenými nejméně 2 liniemi léčby). V porovnání s monoterapií, ať už nivolumabem či pembrolizumabem, poskytuje léčba kombinací nivolumabem plus ipilimumabem vyšší šanci na dosažení nádorové odpovědi (65 % u kombinace vs. 34 % při léčbě nivolumabem vs. 43,8 % ve studii KEYNOTE-177 s pembrolizumabem v první linii). Primární progrese při kombinaci ipilimumabu s nivolumabem byla zaznamenána u 12 % pacientů – což je srovnatelné s ramenem se standardní léčbou ve studii KEYNOTE-177 a signifikantně méně než u pembrolizumabu (29,4 %). Dosažení léčebné odpovědi na imunoterapii je typicky spojeno s jejím dlouhým přetrvávání; v podskupinových analýzách studie CheckMate 142 nebyl zaznamenán negativní vliv mutace RAS, či ECOG 1 na míru ORR. Kombinace ipilimumabu s nivolumabem tudíž představuje druhou volbu imunoterapie u metastatického kolorektálního karcinomu v populaci předléčených pacientů, z nepřímého srovnání zřejmě účinnější ve smyslu vyššího podílu dlouhodobě přežívajících pacientů. Studie CheckMate 142 je na stupnici důkazů hodnocena níže vzhledem k tomu, že se jednalo o studii fáze II, bez kontrolního ramene se standardní léčbou a s primárním cílem ORR, nikoliv PFS či OS, přesto jsou její výsledky přesvědčivé natolik, že je dle léčebných doporučení NCCN, ESMO i České onkologické společnosti jednou z léčebných možností. V současnosti probíhá studie fáze III Checkmate 8HW, kde budou pacienti randomizováni ke kombinaci ipilimumabu s nivolumabem či ke standardní léčbě. Design studie zahrnuje obdobně jako v KEYNOTE 177 možnost crossoveru po progresi, naopak se odlišuje možností zařadit pacienty v první linii i předléčené (11).

Obr. 3. *Celkové 5leté přežití ve studii CheckMate 142*



Pokroky v léčbě imunoterapií u MSS/dMMR metastatického kolorektálního karcinomu

Metastatický kolorektální karcinom bez průkazu mikrosatelitové instability/deficitu mismatch repair systému bylo možno donedávna považovat za rezistentní vůči standardní imunoterapii založené na blokádě PD-1/PD-L1, přičemž toto tvrzení v praktické rovině vyplývalo z negativních výsledků studií (s pembrolizumabem (5), atezolizumabem (12) nebo kombinací nivolumabu s ipilimumabem (13)). Mikrosatelitově stabilní tumory vykazují vlastnosti, které na několika úrovních brání účinné imunitní odpovědi organismu. Mezi jejich základní charakteristiky patří nízká mutační nálož (TMB), minimální infiltrace T lymfocyty a/nebo převažující imunosupresivní mikroprostředí.

Doposud byly v klinickém výzkumu uplatněny strategie modulace nádorového mikroprostředí prostřednictvím cílené léčby, indukce mikrosatelitové instability a také využití CAR-T lymfocytů.

Kombinace cílené léčby a imunoterapie v několika nedávno publikovaných studiích ukazuje nejednoznačné výsledky. Některé menší studie fáze I a II naznačovaly mírné zlepšení celkového přežití, jako např. kombinace avelumabu a regorafenibu s dosaženým mOS 10,8 měsíce (14), tripletu cetuximabu s encorafenibem a nivolumabem u MSS BRAFV600E metastatického kolorektálního karcinomu (15), zklamání však přinesla nedávno publikovaná mezinárodní, randomizovaná studie fáze III LEAP-017 (16), která na vzorku 480 pacientů s MSS/pMMR metastatickým kolorektálním karcinomem, předléčeným dvěmi liniemi léčby zkoumala přínos kombinace pembrolizumabu s lenvatinibem proti standardní léčbě dle volby investigátorů (48,5 % volilo trifluridin/tipiracil a 51,5 % regorafenib). V primárním cíli celkového přežití nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl s 9,8 měsíci ve studiovém rameni oproti 9,3 měsíci se standardní léčbou (HR 0,83, 95% CI 0,68–1,02, p = 0,0379, pro superioritu nastavena hladina význam-

nosti p = 0,0214). Za poznámku stojí vysoký, 70% – podíl pacientů s jaterním postižením, neboť tato lokalizace se ukázala negativním prognostickým faktorem účinnosti imunoterapie (17).

Další zkoumaný směr spočíval v kombinaci imunoterapie, cílené léčby a chemoterapie, také s nejednoznačnými výsledky.

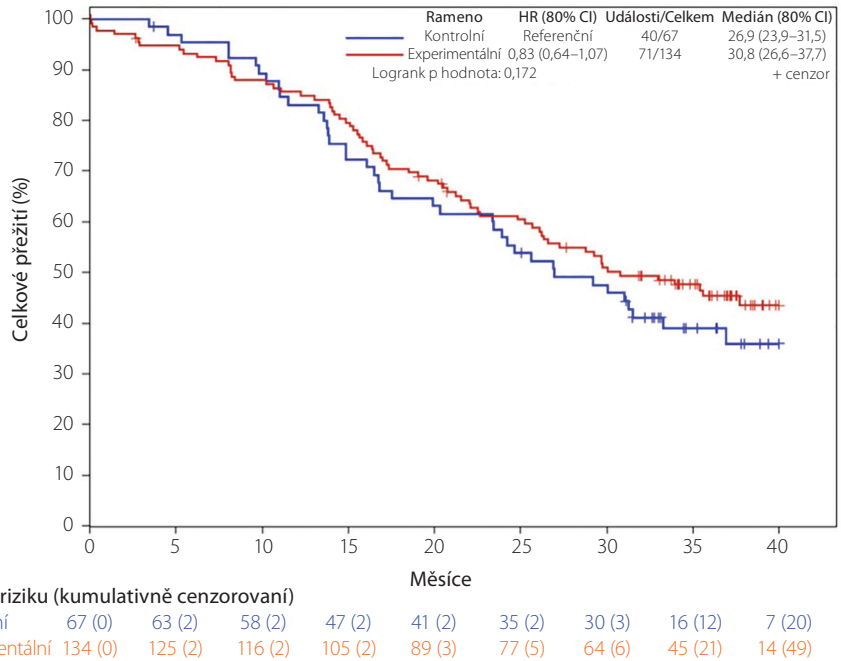
Jako první lze zmínit randomizovanou studii fáze II AtezoTRIBE (18), v níž výzkumníci přiřadili studiovou populaci s nepředléčeným metastatickým kolorektálním karcinomem buď do ramene se standardní léčbou, pro kterou zvolili režim FOLFOXIRI + bevacizumab, nebo do studiového ramena, v němž ke standardní léčbě přidali atezolizumab. Po úvodních osmi cyklech podávání tripletu pacienti pokračovali v udržovací léčbě FUFA + bevacizumab +/- atezolizumab. Jako primární cíl byl stanoven parametr PFS. Pacienti mohli být zařazováni nezávisle na MSI statutu, studiová populace 218 pacientů proto sestávala z 92 % MSS mCRC pacientů a 7 % s MSI mCRC. Čistě jaterní postižení bylo zaznamenáno u 27 % pacientů. Studie uspěla v primárním parametru přežití bez progrese; ve standardním rameni činilo 11,5 měsíce, ve studiovém rameni 13,1 měsíce (HR 0,69, 80% CI 0,56–0,85, p = 0,012). Bližší pohled do subpopulací dle statutu MSI/MMR však odhaluje statisticky nesignifikantní trend k lepšímu PFS v MSS/pMMR skupině s HR 0,77 (CI 0,55–1,08) a nepřekvapivý silný efekt v MSI/dMMR poskupině s HR 0,10 (CI 0,02–0,42). Rozdíl v mediánu celkového přežití 27,2 měsíce ve standardním rameni a 33 měsíce v experimentálním rameni v rámci celé populace s léčebným záměrem nedosáhl statistické signifikance (p = 0,136). Aktualizovaný parametr mediánu přežití bez progrese v podskupině s pMMR činil 11,5 vs. 13 měsíců (HR 0,79, CI 0,64–0,97, p = 0,073), parametr mediánu celkového přežití 26,9 měsíce vs. 30,8 měsíce s HR 0,83 (CI 0,64–1,07, p = 0,172), (Obr. 4). Jednoznačný benefit přidání atezolizumabu k tripletu FOFLOXIRI + bevacizumab tedy konstatovat nelze.

Obdobná, randomizovaná studie fáze II Checkmate 9X8 (19) zkoumající přínos nivolumabu nad rámec standardního režimu FOLFOX + bevacizumab v první linii léčby na vzorku 195 pacientů neprokázala přínos v primárním cíli PFS, který činil v obou ramenech shodně 11,9 měsíce, nelišily se ani křivky celkového přežití. Slabší důkazy o efektu kombinace imunoterapie s chemoterapií a anti-EGFR cílenou léčbou poskytují menší, studie fáze II postrádající kontrolní ramena, jako je např. v první linii AVETUX (20). Na populaci 62 pacientů v první linii mCRC dosáhla kombinace avelumabu s cetuximabem a režimem FOLFOXIRI v první linii léčby mediánu PFS 14,1 měsíce, což je nepochybně povzbuzující, nikoliv však vybočující z rozptylu hodnot PFS v rámci jiných menších studií fáze 2 s cetuximabem a tripletem FOLFOXIRI (např. studie CELIM2 (21) nebo FOCULM (22)), proto bude nutné vyčkat, zda se objeví potvrzující výsledky větších randomizovaných studií fáze III. Obecně tedy lze z hlediska účinnosti dosavadní výsledky studií kombinujících imunoterapii, cílenou léčbu a chemoterapii u populace neselektované z hlediska MSI/MMR statutu – tzn. s více než 90% převahou MSS/pMMR pacientů – shrnout jako nedostatečně průkazné a nezralé do klinické praxe.

Neznamená to však, že by byla imunoterapie u MSI/pMMR pacientů neperspektivní. V poslední době byly identifikovány nové poznatky a strategie, které jsou podrobovány klinickému testování. Predikce účinnosti imunoterapie nezávislým na MSI/MMR statutu byla zkoumána u TMB (nádorové mutační nálože) a mutace POLE-1/POLD1 (DNA polymeráza epsilon, katalytická podjednotka A a DNA polymeráza delta). Incidence POLE-1/POLD1 mutací se u metastatického kolorektálního karcinomu pohybuje mezi 1–7 % (23, 24), a navzájem se vylučuje s deficiencí v mismatch repair genech. Mezi TMB a MSI/dMMR statutem existuje velmi úzké propojení, analýza (25) téměř 1 400 nádorů kolorekta nalezla MSI statut u 5,7 %, vysoké TMB u 6,7 % a souběžný výskyt MSI a vysokého TMB u 5,4 % pacientů. Vztah mezi účinností imunoterapie u pacientů v závislosti na TMB, mutacích POLE-1 a MSI/dMMR naznačila práce z roku 2021 (26), kde bylo zaznamenáno lepší celkové přežití u nádorů s TMB ≥ 10/Mb léčených imunoterapií. Po stratifikaci dle MMR statutu a mutačního stavu POLE/POLD1 ukázala závislost účinnosti imunoterapie na přítomnosti mutace POLE/POLD1. Pacienti s TMB ≥ 10/Mb s nemutovanou POLE/POLD1 vykazovali stejné výsledky jako podskupina pacientů s pMMR a nízkou mutační náloží, tedy absenci benefitu. U pacientů s prokázanou mutací POLE/POLD1 lze očekávat efekt imunoterapie zcela srovnatelný s MSI/pMMR nádory a má své místo v léčebném algoritmu.

Pacienti s MSS/pMMR a POLE/POLD1 nemutovanými nádory aktuálně představují populaci, u níž nebyl doložen benefit standardně dostupné imunoterapie. Nové molekuly však mají potenciál tento stav zvrátit, jak ukázala studie (27) s dubletem bosenti-

Obr. 4. *Celkové přežití v MSS podskupině studie AtezoTRIBE*



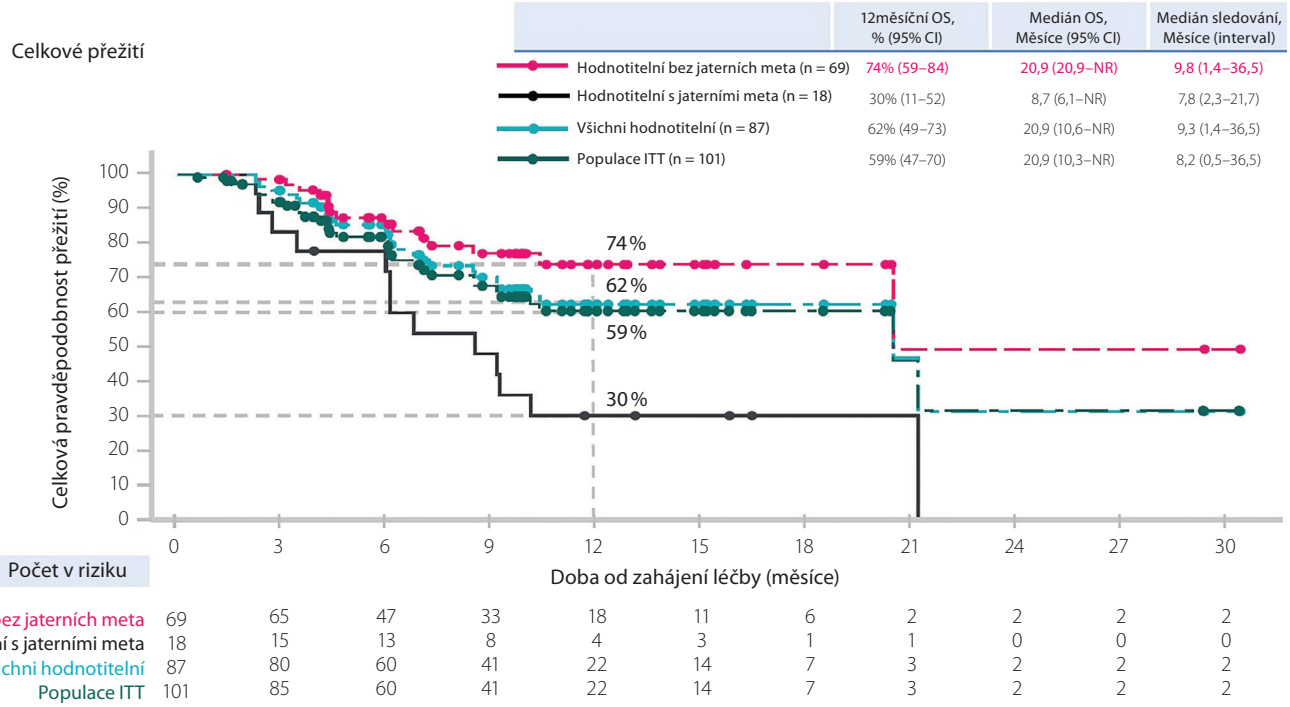
limabu s balstilimabem u MSS refraktorních pacientů. Balstilimab funguje jako duální PD-L1/2 antagonista a bosentilimab představuje novou generaci anti-CTLA4 protilátek, s vystupňovaným stimulačním účinkem na FcγIIIA vedoucím k účinnější aktivaci antigen prezentujících buněk a depleci regulačních T lymfocytů (Treg) tlumících imunitní odpověď. V rámci studiové populace zaznamenali výzkumníci kontrolu onemocnění u 80 % ze 101 pacientů, četnost ORR činila 18 %, v podskupině bez jaterních metastáz pak 23 %, přetrvávající odpověď na léčbu mělo 69 % pacientů. Medián celkového přežití dosáhl 20,9 měsíce u podskupiny bez jaterních metastáz oproti 8,7 měsíce u skupiny s jaterním postižením (Obr. 5).

Jiný, originální přístup zvolili italští autoři ve své studii MAYA (28), v populaci refraktorních pacientů s MSS metastatickým kolorektálním karcinomem použili léčbu temozolomidem a kombinaci nivolumabu s ipilimumabem. Základní vstupní kritérium splňovali pacienti s metylovaným genem MGMT (O^6-metylguanin-DNA-metyltransferázy), jenž hraje důležitou roli v reparaci DNA poškozené alkylačními činidly. Pacienti s metylovaným promorotem MGMT, tudíž neexprimující tento gen, jsou náchylnější k poškození alkylačními cytostatiky např. temozolomidem. Odpověď na léčbu temozolomidem je podmíněna MSS statutem, přičemž jeden z mechanismů vzniku rezistence představuje de novo mutace v mismatch repair genech, zejména MSH6. V populaci 703 silně předléčených lidí s MSS mCRC identifikovali silencing genu MGMT u 204 (29 %) pacientů, a 142 z nich bylo následně zařazeno do studie. Studiová léčba zahrnovala úvodní dva cykly temozolomidu (150 mg/m^2 den 1–5 v rámci 28denního cyklu) a zhodnocení odpovědi. Pacienti, kteří dosáhli kontroly onemocnění (33/135, 24 %), poté pokračovali v další léčbě temozolomidem v kombinaci s nivolumabem + ipilimumabem. V tomto vyselektovaném vzorku navodila léčba celkovou léčebnou odpověď u 45 % pacientů, medián přežití bez progrese činilo 7 měsíců a medián celkového přežití 18,4 měsíce. Rebiopsie provedené u 4 pacientů s mPFS > 8 měsíců potvrdily významné zvýšení TMB (vstupně medián 4,5/Mb). V rámci screenované MSS mCRC na léčbu refraktorní populace tudíž z tohoto postupu profitovaly 3 %, v rámci MGMT selektované populace 10,8 % pacientů.

Závěr

Imunoterapie má u metastatického kolorektálního karcinomu své pevné postavení v populaci pacientů s prokázanou mikrosatelitovou instabilitou/deficiencí v mismatch repair genech tvořících zhruba 5 % všech metastatických kolorektálních karcinomů, kde je na výběr v první linii léčby pembrolizumab, nebo kombinace ipilimumab + nivolumab u předléčených pacientů. Probíhá intenzivní výzkum, jehož cílem je prolomit rezistenci vůči imunoterapii v populaci MSS/pMMR pacientů. Kombinace multikinázových inhibitorů s imunoterapií přinášejí slibné výsledky v rámci malých studií, nicméně velká studie fáze III, jenž postavila dublet pembrolizumab + lenvatinib proti standardní léčbě v třetí linii neprokázala lepší výsledky, a proto je potřeba zachovat zdrženlivý přístup. Obdobně studie kombinující imunoterapii s chemoterapií a cílenou léčbou jsou v naprosté většině jednoramenné, přičemž randomizované studie AtezoTRIBE a CheckMate 9×8 neprokázaly v podskupině MSS pacientů prodloužení celkového přežití. Aktuálně slibně působí výsledky studie kombinující novou generaci anti-CTLA4 protilátek botensilimabu s balstilimabem, jenž u populace s refraktorním MSS metastatickým kolorektálním karcinomem vedla ke kontrole onemocnění 80 % pacientů a významnému prodloužení celkového přežití, zejména u podskupiny bez jaterních metastáz. Další varianty imunoterapie jako buněčné terapie jsou také intenzivně zkoumány, avšak klinickému použití jsou ještě více vzdáleny, a tudíž zde nejsou zmiňovány.

Obr. 5. *Celkové přežití u MSS refraktorních pacientů léčených kombinací botensilimabu s balstilimabem*



LITERATURA

1. Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, et al. Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. Cancers. 2021;13(9):2025.
2. Sinicrope FA. Increasing Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2022;386(16):1547-1558. doi: 10.1056/NEJMra2200869. PMID: 35443109.
3. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al., Safety, activity, and immune correlates of anti–PD-1 antibody in cancer. N. Engl. J. Med. 2012;366(26):2443-2454. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690.
4. Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, et al. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. Cancer Treat Rev. 2016;51:19-26.
5. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency, N. Engl. J. Med. 2015;372(26):2509-2520. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596.
6. O'Neil BH, Wallmark JM, Lorente D, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma. PLoS One. 2017;12(12):e0189848. doi: 10.1371/journal.pone.0189848. PMID: 29284010; PMCID: PMC5746232.
7. Kai-Keen S, Thierry A, Tae Won K, et al. KEYNOTE-177: Phase III randomized study of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology. 2021 39:3suppl. 6-6.
8. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017;18(9):1182-1191. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9. Epub 2017 Jul 19. Erratum in: Lancet Oncol. 2017;18(9):e510. PMID: 28734759; PMCID: PMC6207072.
9. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(8):773-779. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901. Epub 2018 Jan 20. PMID: 29355075.
10. Available from: https://clinicaloptions.com/CE-CME/oncology/checkmate-142:-5-yr-update/100002202-100003196.
11. André T, Van Cutsem E, Eleaz E, et al. P-12 A phase 3 study of nivolumab (NIVO), NIVO + ipilimumab (IPI), or chemotherapy for microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): CheckMate 8HW. Annals of Oncology. 2022;33:S250.
12. Eng C, Kim TW, Bendell J, et al. IMblaze370 Investigators. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2019;20:849-861.
13. Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results. J Clin Oncol. 2016;34:15suppl; abstr. 3501.
14. Cousin S, Cantarel C, Guegan J-P, et al. Regorafenib-avelumab combination in patients with microsatellite stable colorectal cancer (REGOMUNE): a single-arm, open-label, phase II trial. Clin Cancer Res. 2021;27:2139-2147.
15. Morris VK, Parseghian CM, Escano M, et al. Phase I/II trial of encorafenib, cetuximab, and nivolumab in patients with microsatellite stable, BRAF V600E metastatic colorectal cancer. 2022 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. 2022; January 22: Abstract 12.
16. Kawazoe A, Xu R, Passhak M, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus standard of care for previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC): the phase 3 LEAP-017 study. Ann Oncol. 2023;34(Suppl 1):S179. doi:10.1016/j.annonc.2023.04.015.
17. Saberzadeh-Ardestani B, Jones JC, Hubbard JM, et al. Association Between Survival and Metastatic Site in Mismatch Repair–Deficient Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-line Pembrolizumab. JAMA Netw Open. 2023;6(2):e230400. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.0400.
18. Antoniotti C, Rossini D, Pietrantonio F, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab and atezolizumab as upfront treatment of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC): Updated and overall survival results of the phase II randomized AtezoTRIBE study. Presented at ASCO Annual Meeting. 2023; Chicago: June 2-6: abstract 3500.
19. Lenz HJ, Raj Parikh A, Spigel DR, et al. Nivolumab (NIVO) + 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6)/bevacizumab (BEV) versus mFOLFOX6/BEV for first-line (1L) treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Phase 2 results from CheckMate 9X8. Journal of Clinical Oncology. 2022;40:4_suppl, 8-8.
20. Conca V, Antoniotti C, Bergamo F, et al. Modified FOLFOXIRI plus cetuximab and avelumab as initial therapy in RAS wild-type unresectable metastatic colorectal cancer: Results of the phase II AVETRIC trial by GONO. Journal of Clinical Oncology. 2023;41:16_suppl.:3575-3575.
21. Folprecht G, Mende M, Liersch T, et al. Cetuximab/FOLFIRI +/- oxaliplatin or FOLFOXIRI +/- bevacizumab in patients with colorectal cancer and liver metastases (AIO CELIM2- study). J Clin Oncol. 2020;38:abstract 4024.
22. Hu H, Wang K, Huang M, et al. Modified FOLFOXIRI with or without cetuximab as conversion therapy in patients with RAS/BRAF wild-type unresectable liver metastases colorectal cancer: the FOCULM multicenter phase II trial Oncologist. 2021;26:e90-e98.
23. Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E, et al. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1(3):207-216. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30014-0. Epub 2016 Jul 20. PMID: 28404093.
24. Wang F, Zhao Q, Wang Y, et al. Evaluation of POLE and POLD1 Mutations as Biomarkers for Immunotherapy Outcomes Across Multiple Cancer Types. JAMA Oncol. 2019;5(10):1504-1506. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2963.
25. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, et al. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. Cancer Med. 2018;7:746-756. https://doi.org/10.1002/cam4.1372.
26. Rousseau B, Foote MB, Maron SB, et al. The spectrum of benefit from checkpoint blockade in hypermutated tumors. N Engl J Med. 2021;384:1168-1170.
27. WCGIC 2023, LBA-4. Available from: https://agenusbio.com/wp-content/uploads/2023/06/15Jun2023_Bullock_ESMO-GI-Oral-Presentation_FINAL.pdf.
28. Morano F, Raimondi A, Pagani F, et al. Temozolomide Followed by Combination With Low-Dose Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Microsatellite-Stable, O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase-Silenced Metastatic Colorectal Cancer: The MAYA Trial. J Clin Oncol. 2022;40(14):1562-1573. doi: 10.1200/JCO.21.02583. Epub 2022 Mar. 8.

Onkologie
www.onkologiecs.cz



https://doi.org/10.36290/xon.2023.044

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu s mutací BRAF V600E

Jiří Tomášek
Masarykův onkologický ústav, Brno

Kolorektální karcinomy můžeme rozdělit podle jejich molekulárních charakteristik do několika podskupin. Malou podskupinu tvoří karcinomy s mutací BRAF. Dlouho je známý negativní prognostický význam této mutace u metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC), v posledních letech využíváme skutečnosti, že jde zároveň o silný prediktor účinnosti kombinované cílené léčby cetuximab + enkorafenib. V tomto textu se budeme věnovat léčbě pacientů s mCRC a mutací BRAF V600E.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, mutace BRAF, cetuximab, enkorafenib, imunoterapie.

Treatment of BRAF V600E-mutated metastatic colorectal cancer

Colorectal cancers can be divided into several subgroups according to their molecular characteristics. A small subgroup comprises cancers with a BRAF mutation. The negative prognostic significance of this mutation in metastatic colorectal cancer (mCRC) has long been known; in recent years, we have made use of the fact that it is also a strong predictor of the efficacy of combined targeted therapy with cetuximab + encorafenib. The present paper deals with the treatment of patients with mCRC and BRAF V600E mutation.

Key words: colorectal cancer, BRAF mutation, cetuximab, encorafenib, immunotherapy.

Úvod

Vyšetření molekulárních charakteristik nádoru je důležité u všech pacientů s mCRC, u kterých je zvažována systémová protinádorová léčba. Jen tak je možno plánovat optimální léčbu pro konkrétního pacienta s výhledem na více linií. K základním biomarkerům patří mikrosatelitová instabilita (MSI), resp. stav MMR (mismatch repair) v nádorové tkáni, mutační stav onkogenů rodiny RAS (KRAS, NRAS) a mutační stav BRAF, ke zvážení je testování HER-2. Pacienti s deficiencí MMR/MSI-high jsou vhodní pro terapii moderní imunoterapií. Mutace onkogenů RAS jsou negativní prediktory pro použití cílené anti-EGFR léčby, kterou lze podat pouze v případě nemutovaného stavu (wild type). Vyšetření prediktivních parametrů provádějí referenční laboratoře na vyžádání onkologa. Je velmi vhodné žádat o vyšetření RAS, BRAF a MMR/MSI současně. Pokud není možné testovat nádorovou tkáň, lze k detekci mutací RAS a BRAF využít tekuté biopsie (detekce mutací KRAS, NRAS, BRAF v ctDNA).

Pacientům s HER-2 pozitivními nádory lze v dalších liniích nabídnout anti-HER-2 terapii. V individuálních případech lze po konzultaci v multidisciplinárním týmu indikovat komplexní molekulární testování (obvykle sekvenování nové generace – NGS). Takto lze prokázat např. přestavbu v genech NTRK, která predikuje účinnost entrektinibu a larotrektinibu nebo vysokou mutační nálož s kterou je spojena s účinností moderní imunoterapie.

Biologie BRAF mutace u kolorektálního karcinomu

BRAF protein je kináza, která má významnou roli v signální dráze MAPK (mitogen-activated protein kinase). Její aktivace má v buňce řadu účinků včetně buněčného růstu a proliferace a je za fyziologických okolností přísně regulovaná. Zjednodušeně dochází po aktivaci receptoru pro růstový faktor k aktivaci RAS, což vyvolá dimerizaci RAF a aktivaci a amplifikaci signální dráhy MAPK do buněčného jádra. Zároveň se spouští negativní signály, které ukončují signalizaci k růstu. Signalizace BRAF tedy za fyziologických podmínek potřebuje spouštěč a po aktivaci trvá její aktivita jen omezenou dobu. Onkogenní mutace genu *BRAF* potlačují potřebu trvalé aktivace signální dráhy a zároveň překonávají negativní zpětnovazební signály, které by vedly k vypnutí signální dráhy. Dělení mutací *BRAF* vychází právě ze vztahu k těmto signálním mechanismům. Mutace BRAF se vyskytuje podle různých autorů v 5–15 % případů mCRC. Dvě třetiny případů tvoří mutace BRAF třídy I, typicky mutace BRAF V600E (NCCN 2.2023 uvádí 5– 9 % CRC s touto mutací). Tato mutace je silně aktivační, nepotřebuje spouštěč signalizace z horní části signální dráhy, a je rezistentní ke zpětnovazebným negativním signálům. Aktivita kinázy při mutaci V600E je až 700násobná proti základní aktivitě nemutované kinázy, kináza BRAF je aktivní jako monomer. Mutace BRAF II. třídy je spojena s dimerizací BRAF, aktivita kinázy je opět nezávislá na signalizaci RAS z horní části signální dráhy a je rezistentní ke zpětnovazebné regulaci. Aktivita kinázy je ale menší než u I. třídy. Mutace



MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno
jiri.tomasek@post.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):230-232
Článek přijat redakcí: 6. 8. 2023
Článek přijat k publikaci: 28. 8. 2023

Kombinovaná léčba:
BRAFTOVI® (enkorafenib) + cetuximab

První a jediná léčba schválena a vyhrazena
k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC)
s mutací V600E genu BRAF, kteří již dříve podstoupili systémovou léčbu [1,2]



PRŮLOM
V CELKOVÉM PŘEŽITÍ

ze studie fáze 3 u *BRAF*^{V600E} mutovaného mCRC

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

BRAFTOVI 50 mg tvrdé tobolky
BRAFTOVI 75 mg tvrdé tobolky

SLOŽENÍ: Každá tvrdá tobolka obsahuje 50 mg, resp. 75 mg enkorafenibu. **INDIKACE:** Enkorafenib v kombinaci s binimetinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF (viz SmPC body 4.4 a 5.1). V kombinaci s cetuximabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC) s mutací V600E genu BRAF, kteří již dříve podstoupili systémovou léčbu (viz SmPC body 4.4 a 5.1). **DÁVKOVÁNÍ: Melanom:** Doporučená dávka enkorafenibu je 450 mg (šest 75 mg tobolek) jednou denně v kombinaci s binimetinibem. **Kolorektální karcinom:** Doporučená dávka enkorafenibu je 300 mg (čtyři 75mg tobolky) jednou denně, v kombinaci s cetuximabem. **Úprava dávkování:** Při druhém snížení dávky u léčby melanomu: Tři 75mg (225 mg) tobolky jednou denně, dále viz SmPC, bod 4.2. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC, bod 6.1). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Enkorafenib se má podávat v kombinaci s binimetinibem (u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF) nebo v kombinaci s cetuximabem (u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutací V600E genu BRAF). Další údaje týkající se upozornění a opatření pro léčbu binimetinibem nebo cetuximabem viz bod 4.4 SmPC binimetinibu nebo cetuximabu. **INTERAKCE:** Enkorafenib je primárně metabolizován CYP3A4. Během léčby enkorafenibem je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných inhibitorů CYP3A4. Pokud je souběžné podávání nezbytné, má se pečlivě monitorovat bezpečnost pacientů. Při současném podávání středně silných inhibitorů CYP3A4 s enkorafenibem je třeba postupovat s opatrností. Souběžné podávání enkorafenibu se substráty OATP1B1, OATP1B3 nebo BCRP (jako je například rosuvastatin, atorvastatin, methotrexát) může způsobit zvýšení koncentrací substrátů (viz bod 5.2). Podrobněji v SmPC, bod 4.5. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Uvádíme velmi časté, které se objevily v monoterapii, kombinaci s binimetinibem a v kombinaci s cetuximabem: kožní papilom, melanocytární névus, anemie, snížení chuti k jídlu, insomnie, bolest hlavy, periferní neuropatie, dysgeuzie, závratě, poruchy vidění, RPED, hemoragie, hypertenze, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, průjem, PPES, hyperkeratóza, vyrážka, suchá kůže, pruritus, alopecie, erytém, hyperpigmentace kůže, akneiformní dermatitida, artralgie, myalgie, myopatie, bolest končetin, bolest zad, únava, pyrexie, periferní edém, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, GGT a aminotransferáz. Podrobněji viz SPC, bod 4.8. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu k ochraně před vlhkostí. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** PIERRE FABRE MEDICAMENT, Les Cauquillous, Lavaur, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** Braftovi 50 mg tvrdé tobolky: EU/1/18/1314/001 (28x1 tvrdých tobolek); EU/1/18/1314/003 (112x1 tvrdých tobolek); Braftovi 75 mg tvrdé tobolky: EU/1/18/1314/002 (42x1 tvrdých tobolek), EU/1/18/1314/004 (168x1 tvrdá tobolka). Všechna balení nemusí být na trhu. **DATUM REVIZE TEXTU:** 23. 6. 2023. **Seznamte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku**, který je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky www.ema.europa.eu nebo na adrese: **Pierre Fabre Medicament s.r.o.,** Kolbenova 1021/9, 19000 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com. **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Léčivý přípravek je u indikovaných pacientů s maligním melanomem a kolorektálním karcinomem hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

CZ-PFO-08/2023-BRAF-208

BRAFTOVI® (encorafenib)

© 2020 Pierre Fabre, all rights reserved. BRAFTOVI® is a trademark of Array BioPharma Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.

References
1. Braftovi Summary of Product Characteristics. Pierre Fabre Médicament.
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386-1422.

BRAF III. třídy mají malou nebo žádnou aktivitu kinázy a potřebují ke své aktivaci signál z horní části signální dráhy. Přítomnost mutace BRAF V600E se téměř vždy vzájemně vylučuje s jinými alteracemi v signální dráze, tedy s mutacemi RAS. V případě mutací BRAF třídy II se vyskytuje jiná mutace v signální dráze v přibližně 10–20 %.

Základní charakteristiky různých typů mutací BRAF shrnuje tabulka 1.

Tab. 1. *Charakteristika různých mutací BRAF u kolorektálního karcinomu, adaptováno podle Sahin IH, JCO Oncol Pract. 2021;17:723-730*

	Mutace třídy I (V600E)	Mutace třídy II	Mutace třídy III
Kinázová aktivita	vysoká	střední – vysoká	nízká – žádná
Závislost na RAS aktivaci	nezávislá	nezávislá	závislá
Odpověď na BRAF inhibitory	ano	ne	ne
Odpověd na EGFR inhibitory v monoterapii	ne	omezeně	obvykle ano
Frekvence u CRC	8–15 %	cca 1 %	cca 1 %
Lokalizace primárního nádoru	vpravo	vlevo	vlevo
dMMR/MSI-high	často	zřídka	zřídka
Věk	starší	mladší	mladší
Prognóza	špatná	lepší než třída I	lepší než třída I

Klinická studie BEACON

Prediktivní význam pro cílenou terapii má právě jen mutace BRAF V600E, což bylo prokázáno v klinické studii III. fáze BEACON. Tato studie prokázala u předléčených pacientů s mCRC a mutací BRAF V600E vysokou účinnost a bezpečnost kombinace inhibitoru EGFR cetuximabu s inhibitorem BRAF enkorafenibem. Oproti chemoterapii s cetuximabem došlo ke statisticky významnému a klinicky naprosto relevantnímu prodloužení celkového přežití (OS 9,3 vs. 5,9 měsíce, HR 0,61) a lepší celkové klinické odpovědi (ORR) 19,5 % vs. 1,8 %. Medián věku pacientů léčených dvojkombinací cílené léčby ve studii byl 61 let. Bezpečnostní profil dobře popisují některá data ze studie. Nežádoucích příhod stupně ≤ 3 bylo méně než v referenčním rameni s chemoterapií (57 % vs. 64 %), exantém stupně ≤ 3 byl méně častý proti chemoterapii (< 1 % vs. 3 %) a vysazení některého protinádorového léku bylo také častější u chemoterapie (12 % vs. 17 %). Třetím ramenem ve studii BEACON byla trojkombinace cetuximab + enkorafebin + binimetinib. Tato trojkombinace vedla k vyššímu ORR (26,8 %), ostatní účinnostní parametry byly obdobné jako u kombinace cetuximab + enkorafenib. Trojkombinace byla ale provázena vyšší toxicitou, proto nebyla registrována a v praxi se nepoužívá.

Pacienti s mCRC a mutací BRAF V600E – doporučení pro praxi

Jak již bylo uvedeno, základním předpokladem pro plánování systémové léčby mCRC je znalost prediktorů před zahájením 1. linie terapie. Horší prognóza vyjádřená kratším celkovým přežitím je dána vyšší agresivitou nádoru. Oproti nádorům bez mutace se častěji setkáváme s metastázami do CNS, na peritoneum nebo do vzdálených uzlin. Pravděpodobnost rychlejší růstové dynamiky nás nutí do svižnějšího rozhodování a k časnému zahájení léčby. Pokud má nádor mutaci BRAF V600E, není prakticky nikdy mutace RAS, ale inhibitory EGFR v monoterapii ani v kombinaci s chemoterapií účinnost nemají, a proto je nebudeme takto používat. Druhou skutečností je, že kombinace cetuximab + enkorafenib nemá účinnost vázánu na lokalizaci primárního nádoru na střevě. Dále je nutné brát v úvahu, že kombinovanou cílenou léčbu můžeme použít jen u předléčených pacientů, tedy typicky ve druhé linii léčby metastatického onemocnění, ale lze je podat i pokud došlo k časnému relapsu po skončení adjuvantní systémové léčby nebo v jejím průběhu. Algoritmus léčby dobře popisují aktuální ESMO doporučení z roku 2022.

Do 1. linie systémové léčby lze použít obvyklé doublety chemoterapie s oxaliplatinou (CAPOX , FOLFOX) nebo s irinotekanem (FOLFIRI) a do kombinace je vhodný bevacizumab. V případě pravostranných nádorů lze zvážit podání tripletu (FOLFOXIRI) s bevacizumabem. Po progresi je do další linie indikována kombinace cetuximab s enkorafenibem. Aktuální úhradová pravidla pro použití enkorafenibu (Braftovi) vyžadují předléčenost systémovou terapií a dobrý výkonnostní stav ECOG 0-1, není tedy již specifikován požadavek na předchozí systémovou léčbu.

Pacienti s mCRC a mutací BRAF V600E a dMMR/MSI-high

S takovouto kombinací prediktorů se setkáváme relativně často. Pokud jde o doposud nepředléčené pacienty, je vhodný do první linie imunoterapie pembrolizumab. Pokud dojde k progresi, mohou mít pacienti v další linii prospěch z kombinace enkorafenib + cetuximab. Také v případě, že jsou pacienti předléčení kombinací nivolumab s ipilimumabem, lze do další linie podat enkorafenib s cetuximabem. Pokud jsou pacienti předléčeni chemoterapií, a doposud nebyli léčeni imunoterapií, lze do další linie volit jak imunoterapii, tak kombinaci cetuximabu s enkorafenibem, preferováno je ale dřívější použití imunoterapie.

Probíhající studie testují použití cetuximabu s enkorafenibem v první linii léčby. Ve studii III. fáze Breakwater (NCT01640405) je testována kombinace cetuximabu s enkorafenibem s chemoterapií a bez chemoterapie a srovnávacím ramenem je standardní chemoterapie s bevacizumabem nebo bez něj.

Závěr

Testování mutačního stavu BRAF před zahájením systémové léčby pacientů s mCRC je předpokladem pro výběr optimální léčebné varianty. Kombinace cetuxibamu a enkorafenibu u předléčených pacientů je vysoce účinná, dobře tolerovaná a s velmi dobrým bezpečnostním profilem.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805)

LITERATURA

1. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(1):10-32.
2. Ciombor KK, Strickler JH, Bekaii-Saab TS, et al. BRAF-Mutated Advanced Colorectal Cancer: A Rapidly Changing Therapeutic Landscape. J Clin Oncol. 2022;40(24):2706-2715. doi: 10.1200/JCO.21.02541. Epub 2022 Jun 1.
3. Sahin IH, Klostergaard J. BRAF Mutations as Actionable Targets: A Paradigm Shift in the Management of Colorectal Cancer and Novel Avenues. JCO Oncol Pract. 2021;17(12):723-730. doi: 10.1200/OP.21.00160. Epub 2021 Jun 2.
4. Modrá kniha ČOS 29. aktualizace, 2023. Available from: www.linkos.cz.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.045

Možnosti a opodstatněnost znovunasazení anti-EGFR léčby u předléčených RAS wild pokročilých kolorektálních karcinomů

Zdeněk Linke
Onkologická klinika, FN Motol, Praha

Selhání anti-EGFR léčby u pokročilých RAS wild kolorektálních karcinomů v iniciálních liniích léčby nemusí zdaleka znamenat její trvalou a definitivní neefektivitu. Možností je znovunasazení anti-EGFR léčby po předchozí progresi (rechallenge). Další možností opětné inicializace antiEGFR léčby je v případě po předchozím přerušení z jiných důvodů, než je progrese (reintrodukce). Nebo se může uplatnit sekvence, tj. rotace mezi dvěma různými anti-EGFR blokátory. A poslední možností opětné aplikace anti EGFR léčby je snaha o překonání rezistence anti-EGFR léčby navýšením její dávky (eskalace) nebo možnost kontinuální EGFR blokády. Jsou k dispozici klinická data, která dokazují, že zejména po přerušení primární anti-EGFR léčby a následné odlišné léčbě opravdu dochází ke znovunabytí senzitivity vůči této antiEGFR terapii. A to změnou zastoupení EGFR pozitivních RAS wild nádorových buněk. K tomu dochází během jiné, vmezeřené terapie, která je bázi efektu odlišného, než je EGFR blokáda. Předpokladem efektu znovunasazené anti-EGFR léčby je však její efektivita během její předchozí, tj. primární aplikace.

Klíčová slova: pokročilý RAS wild kolorektální karcinom, cetuximab, panitumumab, rechallenge, reintrodukce, sekvence, dávková intenzifikace, strategie trvalé EGFR blokády.

Options and rationale for reinstituting anti-EGFR therapy in pretreated RAS wild-type advanced colorectal carcinomas

Failure of anti-EGFR therapy in advanced RAS wild-type colorectal carcinoma at the initial lines of treatment may not necessarily mean its permanent and definitive inefficacy. One option is retreatment with anti-EGFR based therapies after previous progression (i. e., rechallenge). Another option is to reinitiate anti-EGFR treatment after previous discontinuation for a reason other than progression (i. e., reintroduction). Alternatively, sequential treatment can be used, i. e., switching between various anti-EGFR agents. A last option is to reinstitute anti-EGFR treatment in an effort to overcome the resistance of anti-EGFR therapy by dose escalation or continuous EGFR blockade. There are clinical data demonstrating that, particularly after discontinuation of primary anti-EGFR treatment and subsequent different treatment, restoration of sensitivity to the anti-EGFR therapy does occur. This is done by a change in the proportion of EGFR-positive, RAS wild-type tumour cells. This occurs during another, intercalated therapy, which is the basis of an effect different from EGFR blockade. However, for the reinstituted anti-EGFR therapy to be effective, efficacy during its previous, i. e., primary, administration is a prerequisite.

Key words: advanced RAS wild-type colorectal carcinoma, cetuximab, panitumumab, rechallenge, reintroduction, sequence, dose intensification, strategy of continuous EGFR blockade.

Úvod

Metastatický kolorektální karcinom je chorobou, u které se průměrné přežití z posledních 20 let více než zdvojnásobilo na cca 30 měsíců, nicméně až na naprosté výjimky zůstává chorobou trvale nevyléčitelnou. Mezinárodní organizace European Society for Medical Oncology (ESMO) a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) doporučují v prvých liniích paliativní léčby kombinace chemoterapeutických režimů FOLFOX, FOLFIRI či FOLFOXIRI s biologickými cílenými preparáty. Z již dříve prezentovaných klinických studií FIRE (1) a PEAK (2) se jeví u pacientů s RAS nemutovaným po-

MUDr. Zdeněk Linke
Onkologická klinika, FN Motol, Praha
Zdenek.Linke@fnmotol.cz

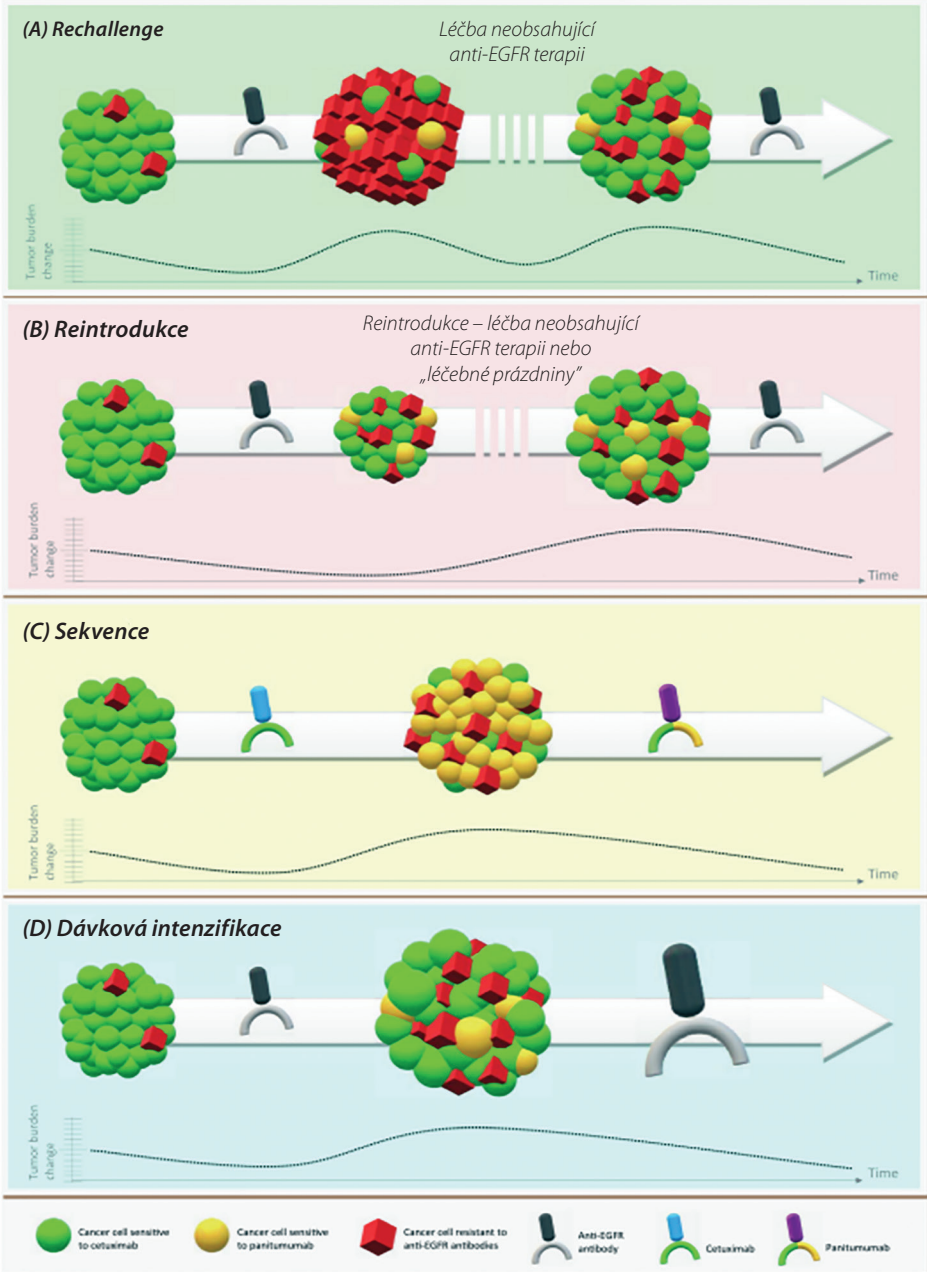
Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):233-240
Článek přijat redakcí: 30. 6. 2023
Článek přijat k publikaci: 1. 8. 2023

kročilým onemocněním zařazení anti-EGFR preparátů do 1. linie léčby v kombinaci s chemoterapií většinou efektivnější než antiangiogenní léčba ve stejné kombinaci. KRAS mutace exonu 2 (kodon 12 a 13) se vyskytuje u 35–45 % případů a je nejčastější, dále u 14–20 % případů je detekována KRAS mutace exonu 3 a 4 a NRAS mutace exonů 2, 3, 4. Toto spektrum RAS mutací se jeví jako negativní prediktivní biomarker účinnosti anti-EGFR monoklonálních protilátek (cetuximab, panitumumab). Dále predikují minimální účinnosti anti-EGFR monoklonálních protilátek mutace BRAF V600E, mutace exonu 20 PIK3CA, ztrátu PTEN. Mechanismus primární či sekundární rezistence proti účinnosti anti-EGFR monoklonálních protilátek podmiňují mutace a amplifikace v ERBB2, EGFR, FGFR1, PDGFR či MAP2K1. Nejčastější příčinou selhání účinnosti anti-EGFR monoklonálních protilátek jsou získané (sekundární) mutace – a to mutace extracelulárních domén EGFR, vázajících anti-EGFR monoklonální protilátky, aktivace alternativních nitrobuněčných cest, vznik sekundárních mutací KRAS a NRAS. Mezi sekundární mutace extracelulárních domén EGFR patří nejčastěji mutace S492R, G465R, G465E, V441D, V441G během léčby anti-EGFR monoklonálními protilátky. Při využití tekutých biopsií je prokázán nárůst RAS mutovaných klonů nádorových během aplikace anti-EGFR monoklonálních protilátek a naopak je pozorován průkaz pokles RAS mutovaných klonů po přerušení aplikace anti-EGFR monoklonálních protilátek. To dává logické opodstatnění pro opětnou efektivitu anti-EGFR monoklonálních protilátek po jejich předchozím přerušení.

Po selhání kombinované léčby 1. linie s užitím anti-EGFR monoklonálních protilátek je běžné nasazení 2. linie léčby chemoterapie v kombinaci s antiangiogenní léčbou. Po selhání i této 2. linie léčby lze nasadit terapii regorafenibem (studie CORRECT) (3) či studie duálním cytostatikem tipiracil/trifluridinem (studie RECOURSE) (4) nebo lze uvažovat o znovunasazení anti-EGFR monoklonálních protilátek v kombinaci s chemoterapií. Toto opětné znovunasazení se opírá o několik možných strategií (Obr. 1):

1. Rechallenge – znovunasazená léčba je léčba s využitím anti-EGFR monoklonálních protilátek po již předchozím užití anti-EGFR monoklonálních protilátek v předchozí linii léčby, kde byla prokázána senzitivita – tj. bylo dosaženo parciální nebo kompletní léčebné odpovědi nebo déletrvající stabilizace choroby než došlo k progresi a interval bez aplikování režimu s anti-EGFR monoklonálními protilátkami je delší – ideálně více než 6 měsíců (Obr. 2).
2. Reintrodukce – znovunasazená léčba je léčba s využitím anti-EGFR monoklonálních protilátek po již předchozím užití

Obr. 1. *Principy různých strategií opětných aplikací anti-EGFR protilátek. Obrázky naznačují hypotetické změny klonů nádorových buněk během různých terapií*
***(A) Rechallenge** – opětná léčba anti-EGFR protilátkami po předchozí léčbě bez anti-EGFR protilátek – navýšení klonů buněk nádoru senzitivních na anti-EGFR léčbu*
***(B) Reintrodukce** – opětná léčba anti-EGFR protilátkami po předchozí léčbě bez anti-EGFR protilátek nebo léčebných prázdninách (interval bez léčby), původní anti-EGFR léčba přerušena z jiných důvodů než progrese nemoci*
***(C) Sekvence** – opětná léčba anti-EGFR protilátkou odlišnou než byla použita anti-EGFR protilátka iniciálně (např. panitumumab po selhání cetuximabu nebo cetuximab po selhání panitumumabu)*
***(D) Dávková intenzifikace** – navýšení dávky identické anti-EGFR protilátky, a to po primární či získané rezistenci choroby oproti iniciální, standardní dávce anti-EGFR protilátce*



Převzato z Mauri G, Pizzutilo EG, Amatu A, et al. Retreatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: Systematic review of different strategies. Cancer Treatment Reviews. 2019;73:41-53.

anti-EGFR monoklonálních protilátek v předchozí linii léčby, jejichž aplikace byla ukončena z důvodů jiných, než je progrese choroby, tj. z důvodu limitních nežádoucích účinků či kumulativní toxicity léčby, příp. z důvodu žádosti pacienta.

3. Sekvence – je léčba vyšší linie léčby v kombinaci s odlišnou anti-EGFR monoklonální protilátkou než byla anti-EGFR monoklonální protilátka užitá v předchozí linii léčby (např. nově nasazený cetuximab následující po progresi režimu s panitumumabem a obráceně).
4. Dávková intenzifikace – je znovunasazená stejná anti-EGFR monoklonální protilátka, která byla předtím již užita a došlo k progresi choroby. Nicméně zvýšená a eskalovaná dávka identické anti-EGFR monoklonální protilátky může vést k vyšší saturaci vazebných míst a tím může dojít k překlenutí získané rezistence choroby vůči léčbě anti-EGFR monoklonálními protilátkami.

Další možnou léčbou je strategie trvalé a nepřerušené EGFR blokády. Tato strategie předpokládá, že u RAS wild pokročilých kolorektálních nádorů je efekt anti-EGFR léčby dlouhodobý a progredující choroba jde na vrub získané rezistence vůči chemoterapii 1. linie. Proto je anti-EGFR protilátka aplikována bez změny a nadále a je rotována pouze chemoterapie – místo 1. linie chemoterapie se k ponechané identické anti-EGFR terapii aplikuje 2. linie chemoterapie.

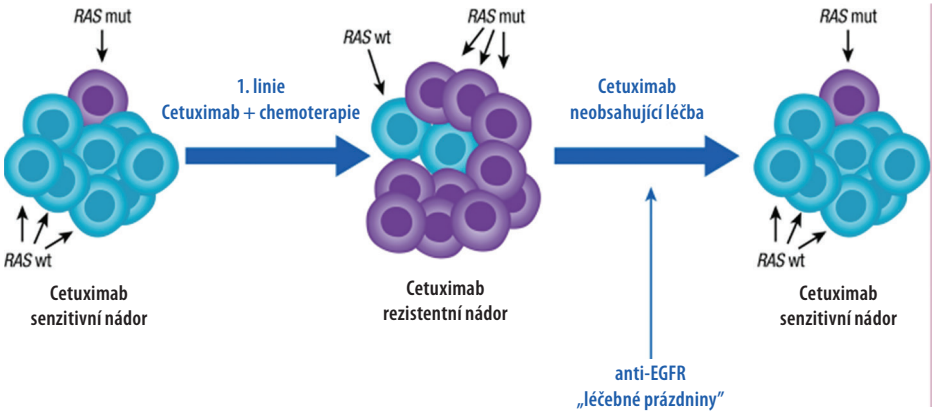
Rechallenge

Prospektivní studie CRICKET z roku 2018 fáze 2 Cremolini et al. (5) reportovala pacienty s pokročilým RAS wild BRAF wild kolorektálním karcinomem, kde došlo k progresi na předchozí paliativní linii chemoterapie s cetuximabem. Podmínkou zařazení byl interval cetuximab-free minimálně 6 měsíců. Celkem bylo hodnoceno 28 pacientů – 9 žen a 19 mužů – s mediánem věku 69 let. Nesmělo se předtím jednat o primární progresi a rezistenci na cetuximab. Pacientům byla aplikována terapie kombinovaná – cetuximab 500 mg/m^2 1× za 2 týdny + irinotecan 180 mg/m^2 1× za 2 týdny. Chemoterapií vyšší linie na bázi irinotecanu s opětně aplikovaným cetuximabem byla dosažena parciální léčebná odpověď u 6 pacientů (RR 21,4 %) a počet stabilizací choroby (SD) u 9 pacientů – tj. 32,1 %, celkový klinický benefit (DCR) byl potvrzen u 15 pacientů, tj. DCR dosáhl 53,5 %. Medián přežití bez progrese (PFS) dosahoval 3,4 měsíců, nicméně zajímavým, ale logickým výsledkem byl retrospektivně reportovaný výsledek přežití bez progrese (PFS) dle provedené vstupní tekuté biopsie. Pakliže ctDNA potvrdila trvající status RAS wild, dosáhl medián PFS 4,0 měsíců, kdežto v případech RAS mutovaný status z výsledku ctDNA byl medián PFS jen 1,9 měsíců. Medián celkového přežití (OS) byl reportován 9,8 měsíců. U pacientů s remisí a stabilizací nemoci byl medián trvání klinického benefitu (DCR) 9,9 týdnů (Obr. 3).

Dřívější, také prospektivní klinická studie fáze 2 Santoni et al. (6) měla identický design – tj. po progresi na 1. linii chemoterapie s cetuximabem následovala v případech vstupně KRAS kodon 12 a 13 a s minimálním cetuximab-free intervalem 6 měsíců chemoterapie vyšší linie na bázi irinotecanu s opět aplikovaným cetuximabem. V této studii byl reportován počet léčebných odpovědí (RR) 53,8 % a počet stabilizací choroby (SD) 35,9 %, tj. celkový klinický benefit (DCR) vysokých 89,7 %!

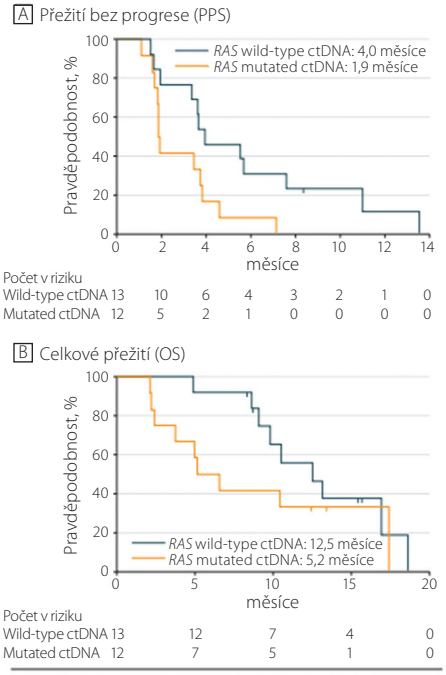
Další 3 prospektivní studie asijských autorů dokládaly podobné výsledky. Klinická studie fáze 2 Tsuji et al. z roku 2018 (7) zařazovala pacienty s KRAS wild pokročilým kolorektálním nádorem po selhání 1. paliativní linie léčby s panitumumabem do následné léčby s chemoterapií 2. linie s pokračujícím panitumumabem – bylo dosaženo 8,3 % léčebných odpovědí (RR) a 41,7 % stabilizací choroby (SD), tj. celkový klinický benefit (DCR) dosáhl 50,0 %!

Obr. 2. *Model biologického předpokladu pro efektivitu rechallenge léčbu anti-EGFR protilátkami*



Převzato: Goldberg RM, et al. Optimising the use cetuximab in the continuum of care for patients with metastatic colorectal cancer. ESMO Open. 2018;3:e:000353. doi: 10/1136/esmoopen-2018-000353

Obr. 3. *Kaplan-Meier křivka přežití bez progrese (PFS) a celkového přežití (OS) v závislosti na zjištěném RAS a BRAF statusu v cirkulující nádorové DNA (ctDNA)*



A) Hazard ratio, 0,44 (95% CI, 0,18–0,98; *P*= 0,03). B) Hazard ratio, 0,58 (95% CI, 0,22–1,52; *P* = 0,24).

Převzato: Cremolini C, Rossini D, Dall'Aquila E, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistence to first-line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial. JAMA Oncol. 2018;343-350

Podobně v klinické studii fáze 2 Osawa et al. (8) u pacientů s pokročilým RAS wild kolorektálním karcinomem po selhání chemoterapie na bázi cetuximabu a s následně cetuximab-free intervalem minimálně 4 měsíce bylo dosaženo po aplikaci chemoterapie vyšší linie se znovunasazeným cetuximabem na bázi irinotecanu s opětně aplikovaným cetuximabem dosáhla podobného výsledku. Počet léčebných odpovědí (RR) byl 15,6 % a počet stabilizací choro-

by (SD) 40,6 %, celkový klinický benefit (DCR) pak 56,2 % a medián celkového přežití (OS) 8,7 měsíců. Z retrospektivních reportů lze uvést klinickou studii fáze 2 Siena et al. (9) – u RAS wild a BRAF wild pacientů s progresí na léčbě na bázi panitumumabu s následně aplikovanou vyšší linií chemoterapií se znovunasazeným panitumumabem autoři reportovali medián celkového přežití, který dosáhl 14,2 měsíců. Další retrospektivní práce Tanioka et al. (10) u pacientů s KRAS wild pokročilou chorobou dosáhla chemoterapie s cetuximabem po předchozí léčbě s cetuximabem uváděla počet léčebných odpovědí (RR) 21,4 % a počet stabilizací choroby (SD) 50,0 % a tedy celkový klinický benefit (DCR) 71,4 %!

Prvá data o účinnosti kombinace check-point inhibitorů s antiEGFR léčbou a chemoterapií prezentují klinické studie fáze 2. Klinická studie AVETUX (11) aplikovala kombinaci chemoterapie FOLFOX, cetuximabu a avelumabu u pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem RAS/BRAF wild a nezávisle na statusu MSI a s léčebnou odpovědí (ORR) 79,5 %. Na podkladě těchto výsledků probíhá intenzifikace režimu v rámci klinické studie AVETRIC (12) opět u pokročilých RAS/BRAF wild kolorektálních nádorů – tripletní režim FOLFIRINOX, cetuximab a avelumab; výsledky zatím prezentovány nebyly. Kombinaci rechallenge cetuximabu a anti-PD-1 léčby – avelumab – prezentovala klinická studie fáze 2 CAVE autorů Martinelli a kol. (13), která byla prezentována na ESMO 2020. Koncept rechallenge byl obvyklý – během 1. linie léčby aplikací anti-EGFR protilátek dochází k u anti-EGFR senzitivní choroby k likvidaci EGFR senzitivních (tj. RAS wild) nádorových klonů a teprve přerůstáním primárně EGFR rezistentních klonů (tj. RAS mutované) dochází v odstupu k progresi nádoru. Následně aplikovaná 2. linie paliativní léčby proti anti-EGFR rezistentní nemoci je reprezentována rotací chemoterapie a většinou kombinační antiangiogenní léčbou. Zde po dočasné regresi dochází většinou k opětné progresi, ale tato vede většinou k opětnému nárůstu poměru RAS wild, tj. anti-EGFR senzitivních klonů. Tím se naplní předpoklad opětné anti-EGFR senzitivní nemoci, a proto lze předpokládat opětnou efektivitu anti-EGFR léčby. Dalším možným mechanismem efektivity cetuximabu je protilátkami zprostředkovaná buněčná cytotoxicita (ADCC). Avelumab byl aplikován v dávce 10 mg/kg 1× za 2 týdny a cetuximab v 1. dávce 400 mg/m^2 a dále 250 mg/m^2 1× týdně. Z 83 pacientů bylo 77 pacientů hodnotitelných, 56 % pacientů bylo předléčeno 2 liniemi a 44 % pacientů 3 a více liniemi léčby, v 94 % byl zastoupen levý tračník a rektum a jen v 6 % pravý tračník. Medián věku zařazených pacientů byl 63 let, 49 % pacientů bylo předléčeno cetuximabem a 51 % panitumumabem. V rámci vyšetření MSS statusu bylo MSI-high potvrzeno jen u 4 % pacientů, MSS u 41 % pacientů a v 25 % byl MSS status neznámý. Zajímavé byly výsledky hodnocení tekuté biopsie – ctDNA, které byly vyšetřeny u 56 pacientů z 77 hodnotitelných (78 %). Status RAS/BRAF wild byl potvrzen u 73 % z nich, nově RAS a/nebo BRAF mutovaný status byl zjištěn u 27 % z nich. Primárním cílem studie bylo stanovení celkového přežití – medián celkového přežití dosáhl 13,1 měsíců (90% CI 8,1–18,0), sekundárním cílem studie bylo stanovení přežití bez progrese (PFS) – medián PFS byl 3,6 měsíců (95% CI 3,2–4,1). Dalšími sekundárními cíli byly počty léčebných odpovědí. Parciální léčebná odpověď byla dosažena u 7 % pacientů, stabilizace choroby dosáhlo dalších 57 % pacientů a léčebný klinický benefit (DCR) tudíž dosáhl 65 %! Logicky zlepšené výsledky dosáhli pacienti s opětně potvrzeným RAS/BRAF wild statusem při vyšetření ctDNA. U této skupiny pacientů bylo dosaženo léčebné odpovědi u 9 % z nich a stabilizace nemoci pak u 64 % z nich a léčebný klinický benefit (DCR) pak úctyhodných 73 %! U skupiny pacientů s ctDNA RAS/BRAF wild statusem dosáhl medián PFS 4,3 měsíců a medián OS 16,6 měsíců, kdežto u skupiny ctDNA RAS/BRAF mutované dosahoval medián PFS jen 3,0 měsíců a medián OS jen 11,5 měsíců.

Reintrodukce

V případě reintrodukce je anti-EGFR léčba aplikována po jejím předchozím přerušení z jiných důvodů než z důvodu progrese. V retrospektivní studii Pietrantonia et al. z roku 2013 (14) byli pacienti po ukončení chemoterapie s cetuximabem 1. linie s mediánem anti-EGFR-free intervalem 13,0 měsíců znovu léčeni chemoterapií s rotovanou terapií anti-EGFR – panitumumabem. Bylo dosaženo 30,0 % počtu léčebných odpovědí (RR) a 37,0 % stabilizací choroby (SD), celkový klinický benefit (DCR) dosáhl 67,0 %. Zajímavou byla klinická studie fáze 2 COIN-B (15), kde byli pacienti s pokročilým kolorektálním karcinomem KRAS wild randomizováni do 2 ramen paliativní léčby – v 1. rameni intermitentní chemoterapie FOLFOX a intermitentní aplikace cetuximabu, v 2. rameni intermitentní chemoterapie FOLFOX a kontinuální aplikace cetuximabu. V případě progrese došlo k reintrodukci v 1. rameni chemoterapie FOLFOX a cetuximabu, v 2. rameni reintrodukce chemoterapie (cetuximab byl aplikován kontinuálně). V ramenu s kontinuální aplikací cetuximabu bylo dosaženo lepších výsledků – delšího PFS, delšího OS. Poměr zastoupení kontroly choroby ve 24. týdnu byl zlepšen v ramenu s kontinuálním cetuximabem oproti ramenu s jeho intermitentním podáváním – 32 % vs. 22 % (ačkoli výsledky nedosáhly statisticky signifikantních rozdílů). Menší retrospektivní práce Kaechele et al. (16) u 5 pacientů s reintrodukcí cetuximabu při současné rotaci chemoterapie reportovala u 3 z nich klinický léčebný benefit (DCR, 1× PR a 2× SD), u 2 pacientů došlo k další progresi.

Sekvence

V rámci sekvencí existuje několik sdělení o rotaci anti-EGFR preparátů – a to při progresi 1. linie chemoterapie s cetuximabem následovala monoterapie panitumumabem. V prvé prospektivní studii Metges et al. (17) případů KRAS wild pokročilých kolorektálních karcinomů bylo prokázáno po rotaci z předchozího cetuximabu na panitumumab 22 % léčebných odpovědí (RR) a 9 % stabilizací choroby (tj. klinický benefit – DCR – 31 %), resp. 45 % stabilizací nemoci (tj. klinický benefit – DCR – 45 %) (Wadlow et al.). Podobně jsou k dispozici 2 retrospektivní sdělení. Marino et al. (18) u KRAS wild pokročilých chorob reportoval u 21 hodnotitelných pacientů po rotaci z cetuximabu (17 pacientů ukončeni pro progresi, 4 pacienti pro infuzní reakci) na panitumumab 4 % léčebných odpovědí, 20 % stabilizací nemocí, tj. celkově 24 % léčebného klinického benefitu (DCR). Podobně Kiss et al. (19) uváděl retrospektivní data – u 26 hodnotitelných pacientů s KRAS wild pokročilými kolorektálními karcinomy po progresi na bázi cetuximabu a rotaci na panitumumab 11,5 % léčebných

odpovědí (RR), 26,9 % stabilizací choroby, tj. 38,4 % léčebného klinického benefitu (DCR).

Dávková intenzifikace

Zajímavou ideou překonání rezistence k cetuximabu eskalací jeho dávky reportoval v prospektivní studii Fora et al. (20). Jedná se o jedinou dostupnou práci, kde prvotně byli pacienti pacientů s pokročilými kolorektálními nádory KRAS wild léčeni cetuximabem a irinitecanem a při prvé progresi byl eskalován cetuximab až na dávku 500 mg/m^2/týden s ponechanou dávkou irinotecanu. Toxicita specifická pro cetuximab byla dle autorů překvapivě nízká i po eskalaci a bylo dosaženo překonáním rezistence 5 % parciálních remisí (RR) a 55 % stabilizací nemoci (SD), tj. 60 % klinického léčebného benefitu (DCR).

Strategie trvalé EGFR blokády

Klinická studie Feng et al. (21) randomizovala pacienty s progresí na 1. linii léčby – chemoterapie + cetuximab – v poměru 1 : 1 do ramene A – pokračující aplikace cetuximabu + rotace chemoterapie (rotace původní chemoterapie FOLFOX6 na režim FOLFIRI nebo rotace původní chemoterapie FOLFIRI na režim FOLFOX6) a do ramene B – rotace chemoterapie v monoterapii (rotace původní chemoterapie FOLFOX6 na režim FOLFIRI nebo rotace původní chemoterapie FOLFIRI na režim FOLFOX6). Rozdíl v přežití bez progrese (PFS) byl signifikantně zlepšen v ramenu s pokračujícím cetuximabem (6,3 měsíců vs. 4,5 měsíců – P < 0,05), signifikantně bylo i celkové přežití v ramenu A (17,3 měsíců vs. 14,0 měsíců – P < 0,05), vyšší byl i počet léčebných odpovědí v ramenu A (18,6 % vs. 9,4 %). V menší klinické studii Ciardiello et al. (22) – CAPRI-GOIM – byli pacienti RAS/BRAF/PIK3CA wild po progresi na 1. linii léčby FOLFIRI + cetuximab randomizováni do ramene A s 2. linií léčby režimu FOLFOX + pokračující cetuximab a do ramene B se samotnou chemoterapií FOLFOX. Rozdíl v přežití bez progrese (PFS) byl signifikantně zlepšen v ramenu s pokračujícím cetuximabem (6,9 měsíců vs. 5,3 měsíců – P < 0,05), trendu zlepšení dosáhlo celkové přežití v ramenu A (23,7 měsíců vs. 19,8 měsíců), významně vyšší byl počet léčebných odpovědí v ramenu A (29,4 % vs. 9,4 %). Menší jednoramennou studií je práce Vladimirova et al. (23), kde pacienti s progresí na 1. linii léčby FOLFOX + cetuximab byli následně léčeni režimem FOLFIRI + cetuximab. Reportovány byly výsledky přežití bez progrese (PFS) – 6,5 měsíců a počet léčebných odpovědí – 20,0 %.

Probíhající klinická hodnocení

V rámci probíhajících klinických studií s aktivním enrolmentem je vhodné zmínit klinické hodnocení fáze 2 VELO (24). Jedná se o pacienty s pokročilým RAS wild kolorektálním karcinomem, kteří v rámci prvé linie léčby dosáhli na kombinaci chemoterapie a anti-EGFR léčby parciální či kompletní remise, následně byli léčeni 2. linií a před 3. linií měli odstup od anti-EGFR léčby více než 4 měsíce. Pacienti jsou randomizováni do 2 ramen – 1. rameno kombinace panitumumab + trifluridin/tipiracil, 2. rameno – monoterapie trifluridin/tipiracil. Primárním cílem je přežití bez známek progrese (PFS), sekundárními cíli pak celkové přežití (OS) a počet léčebných odpovědí (ORR). Výsledky zatím nebyly prezentovány. Klinická studie PULSE (32) zase zařazuje pacienty s předchozí progresí na léčbě s panitumumabem do rechallenge léčby panitumumabem s triflurirdin/tipiracilem nebo regorafenibem či do kontrolního ramene s triflurirdin/tipiracilem nebo regorafenibem samotným. Benefit v prodloužení celkového přežití ze zařazení salvage panitumumabu je odhadnut autory na 6,1 až 10 měsíců; nábor do studie aktuálně probíhá. Klinická studie CHRONOS (26) zařazovala pacienty ve 3. linii léčby s pokročilým RAS wild kolorektálním nádorem, kteří v 1. linii léčby s anti-EGFR preparáty dosáhli parciální či kompletní léčebné odpovědi; primárním cílem je počet léčebných odpovědí (ORR), sekundárními cíli pak přežití bez známek progrese (ORR) a celkové přežití (OS). Byly reportovány výsledky léčebných odpovědí trvajících 4 měsíce a déle – 30 % a léčebného benefitu s trváním 4 a více měsíců – 59 %, medián PFS dosahoval 16 týdnů. Další klinickou studií s probíhajícím enrolmentem je klinické hodnocení FIRE 4 (27); jedná se o studii se zařazováním pacientů s předchozí 1. linií léčby kombinace FOLFIRI a cetuximab s dosaženou parciální či kompletní léčebnou odpovědí a jejím trváním více než 6 měsíců a následně v 2. linii byli léčeni kombinací FOLFOX a bevacizumab. Tito pacienti jsou randomizováni do 2 ramen – 1. rameno kombinace cetuximab a irinotecan, 2. rameno – standardní léčba 3. linie. Primárním cílem je přežití bez známek progrese (PFS), sekundárními cíli pak celkové přežití (OS) a počet léčebných odpovědí (ORR) a výzkum biomarkerů. Klinická studie A-REPEAT (28) zařazuje pacienty s RAS wild pokročilým kolorektálním karcinomem k léčbě 3. paliativní linií cetuximabem s chemoterapií irinotecanem nebo FOLFOX nebo FOLFIRI. Pacienti musí být předléčeni chemoterapií s anti-EGFR léčbou 1. linií a s dosaženou parciální či kompletní léčebnou odpovědí, následně 2. linií léčby, ale anti-EGFR poslední aplikace musí být nad 2 měsíce. Primárním cílem je počet léčebných odpovědí (ORR), sekundárními cíli pak přežití bez známek progrese (PFS), celkové přežití (OS). Autoři předpokládají zveřejnění výsledků studie v prosinci 2024. Klinická studie NCT03524820 (29) zařazuje pacienty s RAS wild pokročilým kolorektálním karcinomem, předléčené 1. linií léčby s antiEGFR protilátkou a s dosažením parciální či kompletní léčebné odpovědi v 1. linii antiEGFR léčby, dále s následnou 2. linií léčby a odstupem mezi poslední anti-EGFR léčbou a 1. aplikací léčby v rámci studie nad 3 měsíce. V rámci studie je aplikován cetuximab v monoterapii. Primárním cílem je počet léčebných odpovědí (ORR), sekundárními cíli analýza biomarkerů z tekuté biopsie. Klinická studie NCT03087071 (30) zařazuje pacienty předléčené pro pokročilý RAS wild kolorektální karcinom léčbou na bázi cetuximabu a s dosaženou parciální či kompletní léčebnou odpovědí a trváním PFS nad 4 měsíce a při progresi během 2. linie je tekutou biopsií potvrzeno trvání genotypu RAS wild, BRAF wild v ctDNA a současně je v ctDNA negativní ECD mutace EGFR. Primárním cílem je počet léčebných odpovědí (ORR), sekundárními cíli jsou přežití bez známek progrese (PFS) a celkové přežití (OS). Do klinické studie fáze 2 REGAIN (31) byli zařazeni pacienti s pokročilým RAS wild kolorektálním karcinomem, kteří během 1. paliativní linie léčby FOLFIRI + cetuximab dosáhli parciální nebo kompletní remise a v 2. linii byli léčeni režimem FOLFOX + cetuximab, poslední cetuximab byl aplikován nad 6 týdnů před zařazením do studie. Pacienti byli léčeni kombinací

irinotecan + cetuximab. Primárním cílem byl počet léčebných odpovědí (ORR), sekundárními cíli byly přežití bez progrese (PFS), celkové přežití (OS), klinický léčebný benefit (DCR), trvání léčebné odpovědi (DOR). Ačkoli byl enrolment dokončen, výsledky klinického hodnocení autoři nezveřejnili.

Závěr

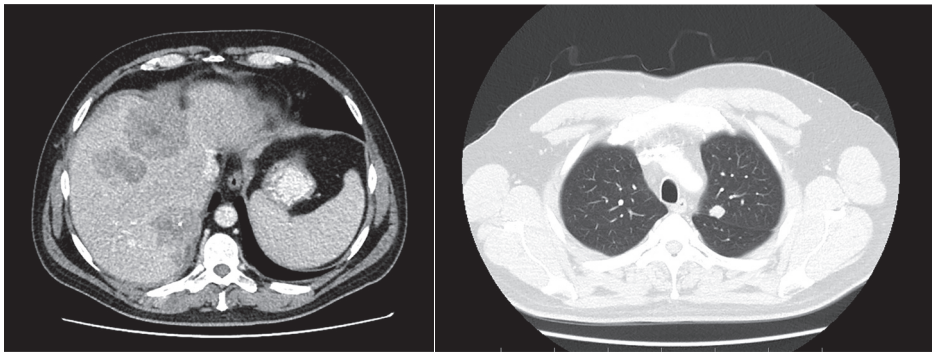
Předkládaná klinická data dokládají efektivitu znovunasazené anti-EGFR léčby, a to zejména v případech, kdy je před její opětnou aplikací podávána terapie na jiné bázi – samotná chemoterapie a/nebo antiangiogenní léčba (rechallenge, reintrodukce). Výsledky takové léčby jsou mnohdy lepší než efekt standardních 3. linií – regorafenibem či trifluridin/tipiracilem. Opětná aplikace anti-EGFR léčby musí být posuzována vždy individuálně i s přihlédnutím k preferenci pacienta. Taková léčba není pochopitelně automaticky hrazená plátci péče. Je nutné provést žádost o její úhradu cestotu revizních lékařů jednotlivých zdravotních pojišťoven a v běžné klinické praxi až po selhání regulérní 3. linie léčby regorafenibem či trifluridin/tipiracilem. Ostatní možnosti opakované terapie anti-EGFR léčby (sekvence, eskalace, metoda trvalé EGFR blokády) jsou podepřeny mnohem menším objemem klinických dat.

Kazuistika

Pacient mužského pohlaví, ročník 1970, byl původně léčen mimo FN Motol. Z interních chorob před diagnózou malignity měl pacient diagnostikován diabetes mellitus 1. typu na inzulinoterapii, jiné interní choroby, úrazy či operace v anamnéze neměl. V listopadu 2014 měl po opakovaných enteroragiích potvrzen lokálně pokročilý adenokarcinom rekta ve výšce 7–12 cm od linea dentata – cT3 cN1 M0.

Proto byla indikována neoadjuvantní chemoradioterapie od prosince 2014 do ledna 2015, a to v dávce 45 Gy v 25 frakcích na oblast malé pánve s konkomitantní aplikací kapecitabinu. Následně byl na chirurgické klinice velké pražské nemocnice koncem února 2015 radikálně operován a byl po neoadjuvantní léčbě potvrzen nadále pokročilejší nález – yT3 yN1 M0, dále byl vyšetřen mutační status RAS – konfirmace RAS wild. Pooperačně absolvoval na onkologickém oddělení velké pražské nemocnice adjuvantní chemoterapie, a to 10 cyklů chemoterapie deGramont FUFA od května do září 2015.

Obr. 4. *Vstupní vyšetření – CT nález z července 2020 – před nasazením rechallenge terapie cetuximabem*



Poté byl pacient dispenzarizován a bohužel po 9 měsících, v květnu 2016, byl potvrzen 1. relaps choroby, a to oligometastatické onemocnění, 2 jaterní metastázy. Proto pacient absolvoval od července 2016 do ledna 2017 12 cyklů konverzní léčby FOLFOX + panitumumab a poté další 4 cykly léčby panitumumabem v monoterapii od února do března 2017 s docílením významné parciální regrese. Následně podstoupil v dubnu 2017 resekci – jaterní metastasektomii bez komplikací a byla indikována adjuvantní léčba kapecitabinem.

Takto pacient absolvoval 5 cyklů adjuvantní léčby kapecitabinem od května do srpna 2017 a přímo během této léčby byl v srpnu 2017 potvrzen 2. relaps, a to na játra omezená metastatická choroba, další 4 jaterní metastatická ložiska. Proto byla provedena v září 2017 mnohonásobná jaterní resekce a resekce bránice. Výkon byl mikroskopicky neradikální – R1, byl komplikován pooperačním recidivujícím abscesem v jizvě. Proto a pro absenci dat byl pooperačně pacient dispenzarizován. K další očekávané progresi došlo v květnu 2018, kdy byly potvrzeny další mnohočetné jaterní a nově i plicní metastázy. Operativa již indikována nebyla a od května 2018 do ledna 2019 byla pacientovi aplikována paliativní kombinovaná léčba – 16 cyklů FOLFIRI + bevacizumab bez progrese a pro limitní průjmy poté pokračující maintenance therapy od ledna do dubna 2019 bevacizumab v monoterapii.

K progresi však došlo přímo během aplikace maintenance bevacizumabem v dubnu 2019, a proto byla indikována a aplikována opětně kombinovaná léčba od dubna 2019 do října 2019 FOLFIRI + aflibercept se stabilizací nálezu v červenci 2019 a další následnou progresí v říjnu 2019. Tehdy během této léčby byla potvrzena další progrese, a to nové jaterní metastázy.

Proto byla aplikována od listopadu 2019 do února 2020 léčba regorafenibem, kdy poté byla v únoru 2020 potvrzena po 3 cyklech primární progrese, nové jaterní, plicní i uzlinové metastázy. Následně byl pacient referován na Onkologickou kliniku FN Motol a byl zařazen a léčen v rámci klinické studie pro významně předléčené pacienty s pokročilým kolorektálním karcinomem. Od března do července 2020 byl v rámci klinické studie léčen kombinací trifludirin/tipiracilem a monoklonální protilátkou GM102 (murlentamab), tj. humanizovanou monoklonální protilátkou anti-AMHRII (antiMülleriánský receptor II) – zvyšující účinnost efektorových buněk zprostředkované buněčnou cytotoxicitou (ADCC) a na protilátkách závislou buněčnou fagocytózou (ADCP). Po prvých 2 cyklech byla potvrzena v dubnu 2020 stabilizace choroby (SD), ale po dalších 2 cyklech v červenci 2020, tj. celkově po 4 cyklech progrese choroby (PD) s potvrzením nových jaterních ložisek.

Tímto byla kauzální léčba v červenci 2020 kompletně vyčerpána, naproti tomu mladý pacient byl nadále ve výborné kondici (WHO 0) s normálními laboratorními parametry a jeho významnou preferencí pokračování léčby (Obr. 4).

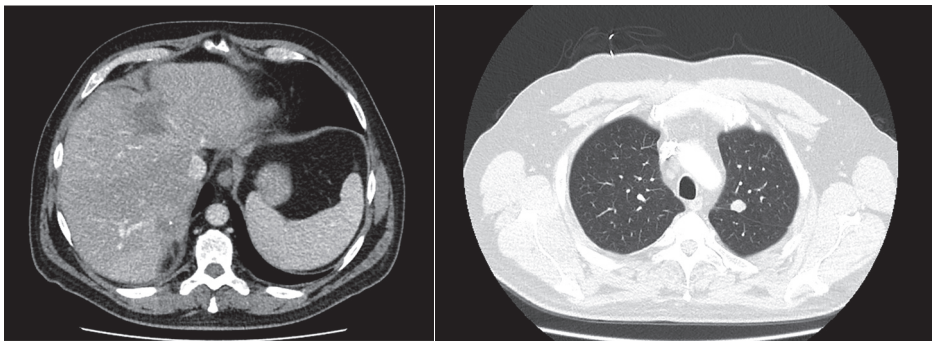
Proto byla zrychlenou formou schválena revizním lékařem zdravotní pojišťovny pacienta rechallenge léčba (paragraf 16 zákona č. 48/1997 o veřejném zdravotním pojištění) a tento začal být léčen od poloviny července 2020 1. cyklem kombinované léčby cetuximabem a irinotecanem bi-weekly. Vstupně byly potvrzeny mnohočetné a masivní postižení metastatickou chorobou v oblasti jater, plic a nitrobřišních a mediastinálních lymfatických uzlin, předléčebné onkologic-

ké markery byly – CEA 232,04 – µg/l, CA19-9 532,5 kU/l, dávkování léčiv bylo cetuximab 500 mg/m^2 + irinotecan 180 mg/m^2 a pro předchozí neutropenie grade 4 byla zvolena primární profylaxe neutropenie, a to aplikací G-CSF. Prvé zhodnocení efektu léčbu proběhlo po 2,5 měsících od jejího započetí – po 6 cyklech cetuximabu + irinotecanu na počátku října 2020. Dle CT vyšetření byla potvrzena stabilizace plicních a uzlinových metastáz, ale jednoznačná početní a velikostní regrese jaterních metastáz, tomu odpovídal pokles onkologických markerů – CEA 9,41 µg/ml, CA19-9 38,7 kU/l; vývoj choroby zhodnocen jako parciální remise (PR) dle RECIST 1.1 (Obr. 5).

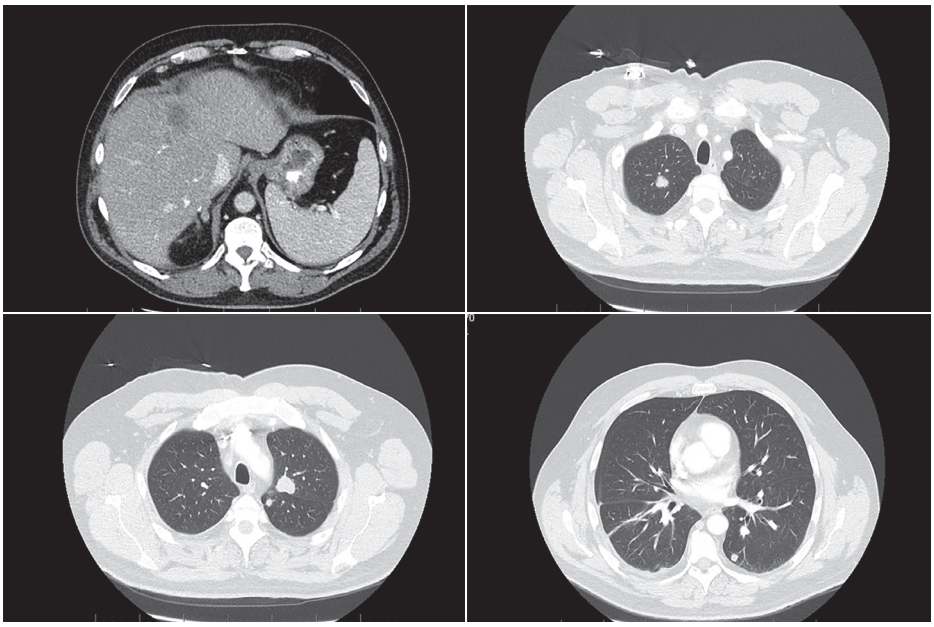
Pacient v nastavené léčbě pokračoval a po 13. cyklech cetuximabu a irinotecanu proběhlo na konci ledna 2021 další zhodnocení, dle CT vyšetření byla popsána minimální velikostní progrese, ne početní progrese plicních meta, stabilizace jaterních metastáz, onkologické markery CEA 22,61 µg/l, CA19-9 144,8 kU/l a léčebná odpověď byla zhodnocena jako trvání parciální remise (PR). Terapie byla pacientem nadále tolerována velmi dobře, bez známek hematotoxicity, jen průjem a kožní vyrážky dosahovaly 1. stupně toxicity. Poté opět bylo provedeno přešetření po 19. cyklech léčby cetuximab + irinotecan na konci dubna 2021. Dle CT vyšetření byla naopak popsána minimální velikostní regrese plicních metastáz a stabilizace jaterních metastáz, početně stabilní, markery bez nárůstu – CEA 17,80 µg/l, CA19-9 57,1 kU/l a léčebná odpověď byla zhodnocena jako nadále trvání parciální remise (PR) i po 9 měsících. Po 13 měsících a 25 cyklech této salvage léčby byla na konci července 2021 dle CT vyšetření potvrzena progrese choroby (PD) – došlo k jednoznačné a výrazné velikostní, ne početní, progresi plicních metastáz při trvání stabilizace jaterních metastáz (Obr. 6).

Progresi choroby odpovídal nárůst onkologických markerů – CEA 95,60 µg/l, CA19-9 170,9 kU/l. Nádorová tkáň byla vyšetřena na potencionální molekulární prediktory cílené terapie – MSI-high status nepotvrzen, tj. MSS, PD-L1 negativní, HER2 negativní a ani další ukazatele v rámci NGS nebyly přínosné z hlediska potencionálních možností target therapy. Na výslovné přání pacienta a dobré laboratorní výsledky a adekvátní biologický stav byla od konce července 2021 aplikována salvage oxaliplatina v monoterapii, ale po 3 cyklech byla její pokračování po limitní periferní neurotoxicitu přerušeno a místo ní byl aplikován od září 2021 salvage kapecitabin. Kontrolní CT vyšetření na počátku listopadu 2021 potvrdilo pokračující progresi velikostní i početní jaterních metastáz, progresi velikostní plicních metastáz, dále byly potvrzeny nové metastázy v mediastinálních uzlinách a v pravé nadledvině. Progresi odpovídal další nárůst onkologických markerů – CEA 192,88 µg/l, CA19-9 211,2 kU/l – a akcelerované horšení výkonnostního stavu pacienta. Dále byla proto u pacienta od listopadu 2021 indikována symptomatická péče v místě bydliště. K očekávanému úmrtí pacienta došlo poté v únoru 2022 v domácím prostředí. Nicméně pakliže se podrobněji zaměříme na data, která dokumentují efektivitu terapie, zejména trvání léčby bez progrese (PFS), dojdeme k velice zajímavým číslům. Přežití bez progrese (PFS) 1. linie paliativní léčby FOLFOX + panitumumab dosáhlo 14 měsíců, PFS 2. paliativní linie FOLFIRI + bevacizumab 12 měsíců, PFS 3. paliativní linie FOLFIRI + aflibercept 6 měsíců, PFS 4. linie regorafenibem nebyl dosažen – došlo k primární progresi a PFS 5. linie trifluridin/tipiracil + murlentamab byly reportován v trvání 4 měsíce. Tento postupný pokles délky trvání PFS byl očekáván a jeho postupné zkracování trvání je při postupném navyšujícím se počtu paliativních linií léčby a indukci rezistentnějších nádorových klonů logický. O to více kontrastuje významně prodloužená délka trvání přežití bez progrese (PFS) v 6. linie paliativní léčby, tj. při aplikaci rechallenge terapie cetuximabem a irinotecanem, které dosáhla 13 měsíců a byla docílena jako léčebná odpověď parciální remise (PR). A tato délka trvání PFS 6. linie léčby je identická jako délka PFS vůbec 1. paliativní linie a vyšší než 2., 3., 4. a 5. linie léčby! Toxicita této rechallenge léčby byla mírná a terapii nelimitující – 1. stupeň neutrope-

Obr. 5. *Kontrolní vyšetření – CT nález z října 2020, dosaženo parciální remise*



Obr. 6. *Kontrolní vyšetření – CT nález z července 2021, po 13 měsících konstatována progrese choroby*

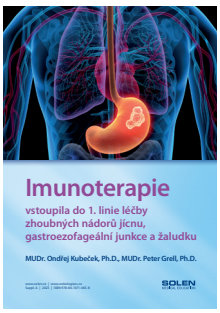


nie s primární profylaxí G-CSF, kožní toxicita (typická akneformní vyrážka 3. stupně a tato byla příčinou od 18. cyklu léčby k redukci cetuximabu. Jinak ale infusion-related reakce nenastaly, neobjevila se nauzea, průjem, anémie. Tato salvage terapie prodloužila za velmi dobré kvality života pacienta léčebnou periodu o více než rok! A bezesporu byla důvodem i toho nejdůležitějšího, co pacienta zajímá – a to délky jeho života. A zde k tomuto uvedená rechallenge anti-EGFR léčba bezesporu přispěla!

LITERATURA

1. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(10):1426-1434.
2. Schwartzberg LS, Rivera F, de Valdecilla M, et al. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2014;32(21):2240-2255.
3. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomized, palceno-controlled, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 2013;381:303-312.
4. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcon A, et al. Radomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl Med. 2015;372:1909-1919.
5. Cremolini C, Rossini D, Dall´Aquila E, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistence to first-line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial. JAMA Oncol. 2018;343-350.
6. Santini D, Vincenzi B, Addeo R, et al. Cetuximab rechallenge in metastaic colorectal cancer patients: how to come away from aquired resistence? Ann Oncol Off Eur Soc Med Oncol. 2012;23:2313-2318.
7. Tsuji A, Nakamura M, Watanbe T, et al. P-243 Phase II of third-line panitumumab rechallenge in patients with metastatic wild-type KRAS colorectal cancer who achieved a clinical benefit in response to first-line panitumumab plus chemotherapy. Ann Oncol. 2018:29.
8. Osawa H, Shinozaki E, Nakamur M, et al. P-481 Phase II study of cetuximab rechallenge in patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer: E-rechallenge trial. Ann Oncol. 2018:29.
9. Siena S, George P, Gerald P, et al. Rechallenge with EGFR inhibitors in patients with metastatic colorectal cancer: effect of outcomes. Ann Oncol. 2017:28.
10. Tanioka H, Asanlo M, Yoshida R, et al. Cetuximab re-treatment in patients with metastatic colorectal cancer who exhibited a clinical benefit in response to prior cetuximab: A retrospective study. Oncol Lett. 2018;16:3674-3680.
11. Stein A, Binder M, Goekkurt E, et al. Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC): Final results of the phase II AVETUX trial (AIO-KRK-0216). Gastrointestinal Cancer Symposium 2020. J Clin Oncol. 2020;36:15 Suppl.
12. Martinelli E, Ciardiello D, Martini G, et al. Implementing anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy in metastatic colorectal cancer: Challenges and future perspectives. Ann Oncol. 2020;31:30-40.
13. Troiani T, Martinelli E, Ciardiello D, et al. Phase II study of avelumab in combination with cetuximab in pre-treated RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: CAVE (cetuximab-avelumab) Colon. Gastrointestinal Cancer Symposium 2019. J Clin Oncol. 2019; 37:4 Suppl.
14. Pietrantonio F, Perrone F, Biondani P, et al. Single agent panitumumab in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer patients following cetuximab -based regimens: Clinical oucome and biomarkers of efficacy. Cancer Biol Ther. 2013;14:1098-1103.
15. Wasan H, Meade AM, Adams R, et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15:631-639.
16. Kaechele V, von Wichert G, Adler G, et al. Response to reintroduction of cetuximab in 5 patients with advanced, chemotherapy-resistant, colorectal cancer without progressive disease following first-line therapy with cetuximab-containing regimen. Oncology. 2008;74:1236-6.
17. Metges J, Raoul J, Achour N, et al. PANERB study: Panitumumab after cetuximab-based regimen failure. J Clin Oncol. 2010;28:el:4000.
18. Marino A, Caliolo C, Sponziello F, et al. Panitumumab after progression on cetuximab in KRAS wild-type metastaric colorectal cancer patients: a sisngle institution experience. Tumori. 2015;101:524-528.
19. Kiss I, Mlcochova J, Bortlicek Z, et al. Efficacy and toxicity of panitumumab after progression on cetuximab and predictive value of MiR-31-5p in metastatic wild-type KRAS colorectal cancer patients. Anticancer Res. 2016;36:4955-4959.
20. Fora AA, McMahon JA, Wilding G, et al. A phase II study of high-dose cetuximab plus irinotecan in colorectal cancer patients with KRAS wild-type tumors who progressed after standard dose of cetuximab plus irinotecan. Oncology. 2013;84:210-213.
21. Feng Q, Wei Y, Ren L, et al. Efficacy of continued cetuximab for unresectable metastatic colorectal cancer after disease disease progression during first-line cetuximab-based chemotherapy: a retrospective cohort study. Oncotarget. 2016;7:1380-1396.
22. Ciardiello F, Normanno N, Martinelli E, et al. Cetuximab beyond progression in RAS wild type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): the CAPRI-GOIM randomized phase II study of FOLFOX versus FOLFOX plus cetuximab. Ann Oncol. 2015;26:iv120-121.
23. Vladimirova LY, Abramova NA, Kit OI. Treatment for RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC): continuation of anti-EGFR therapy while switching chemotherapy regimen. ASCO 2016; Abstract 744.
24. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3506.
25. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03227926.
26. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02934529.
27. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03311750.
28. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03524820.
29. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03087071.
30. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02316496.
31. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.TPS143.

VĚRNÝM ČTENÁŘŮM



SUPPLEMENTUM

Imunoterapie

vstoupila do 1. linie léčby zhoubných nádorů jícnu, gastroezofageální junkce a žaludku

MUDr. Ondřej Kubeček, Ph.D., MUDr. Peter Grell, Ph.D.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.046

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 3. a vyšší linie

Pavel Pacas, Adam Lukáč
Onkologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Terapeutické možnosti u mCRC ve 3. a vyšší linii se neustále rozšiřují jak ve smyslu nových kombinací stávající léčby, tak o nové cílené malé molekuly. Výsledky dosavadních studií dokazují, že i vysoce předléčeným pacientům lze vhodnou terapeutickou intervencí prodloužit život při zachování jeho kvality. Současný rozvoj klinické onkologie nás nutí mít přehled nejen o aktuálně schválené léčbě, ale i o formujících se léčebných přístupech ve vyšších liniích léčby u pokročilého onemocnění.

Klíčová slova: trifluridin-tipiracil, regorafenim, nové možnosti kombinační terapie mCRC , nové cílené molekuly (new targeted molecules), panitumumab, anti-HER2 terapie (anti-HER2 therapy), fruquintinib.

Treatment of metastatic colorectal carcinoma – 3rd line and above

Terapeutic possbilities in mCRC in 3rd and higher line of treatment are constantly expanding not only by new combinations of actual treatment possibilities, but also by discoveries of new small targeted molecules. Results of clinical studies prove that by right therapeutic intervention, we can prolong lives of highly pre-treated patients without worsening their quality of life. Ever evolving clinical oncology require us to have constant knowledge of actual therapeutic regimes and formation of new approach in higher lines of treatment in advanced illness.

Key words: trifluridin-tipiracil, regorafenim, new combinations of actual treatment possibilities mCRC, new targeted molecules, panitumumab, anti-HER2 therapy, fruquintinib.

Trifluridine-tipiracil a regorafenib

Trifluridin-tipiracil (TAS-102) je kombinované perorální chemoterapeutikum, ve fixním molárním poměru látek 1 : 0,5. Trifluridin je analog nukleosidů založený na thymidinu (působí jako antimetabolit), tipiracil je inhibitor thymidin-fosforylázy, který brání metabolizaci trifluridinu buňkou (1).

V současné době je indikován v monoterapii u pacientů s mCRC, kteří byli léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro terapii založené na fluorpyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek a u pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku v monoterapii, předléčených alespoň dvěma režimy systémové terapie (1).

Klinická účinnost a bezpečnost trifluridin-tipiracilu u predléčených pacientů s mCRC byla dokázana randomizovanou, dvojitě zaslepenou studií fáze III – RECOURSE, která si kladla za primární cíl účinnosti celkové přežití (OS), podpůrný cíl účinnosti přežití bez progrese (PFS) i četnost kontroly onemocnění (DCR). Studie prokázala statisticky významné zlepšení ve všech sledovaných parametrech.

Navíc léčba trifluridin-tipiracilem plus nejlepší podpůrná péče (BSC) prokázala statisticky signifikantní vliv na zachování performance statusu < 2 (PS) ve srovnáním s placebem plus BSC, co znamená významné zlepšení kvality života pacientů. Až 84 % pacientů zůstává na konci léčby v PS 0–1 (2).

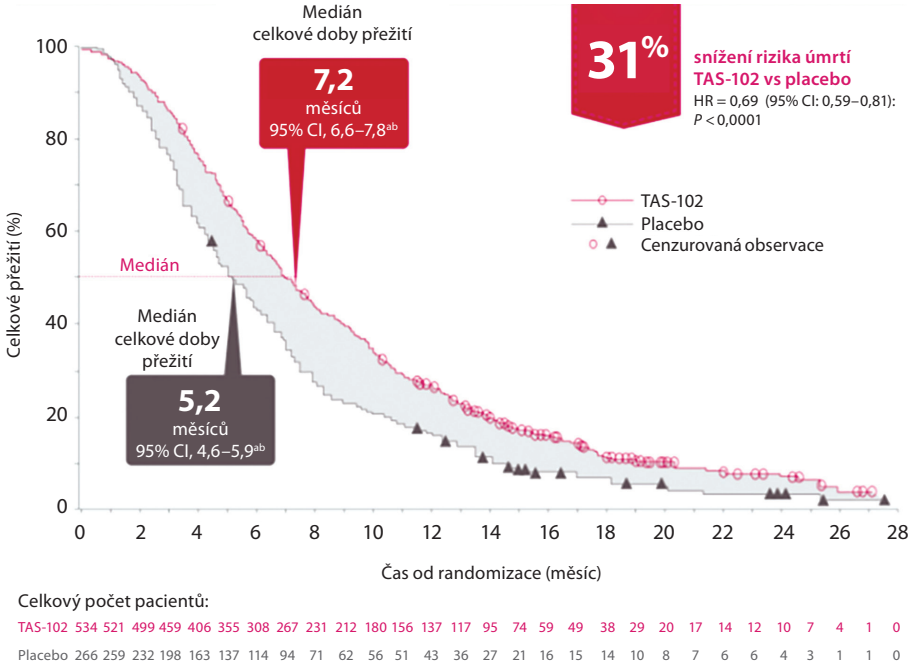
Nadějným lékem před zveřejnením výsledků studie RECOURSE byl regorafenib, multikinázový inhibitor, který blokuje RET, VEGFR1–3, KIT, PDGFR, FGFR, RAF-1, BRAF, BRAF V600E a další, který dle randomizované, dvojitě zaslepené studie fáze III – CORRECT – také zvýšil OS i PFS (4). Důležité je porovnání studie RECOURSE (trifluridin/tipiracil) se studií CORRECT (regorafenib), aby bylo jasné, proč je trifluridin-tipiracil lék první volby u 3. linie léčby mCRC.

Různý mechanismus působení obou preparátů predikuje spektrum vedlejších účinků, kde trifluridin-tipiracil způsobuje zejména hemato-

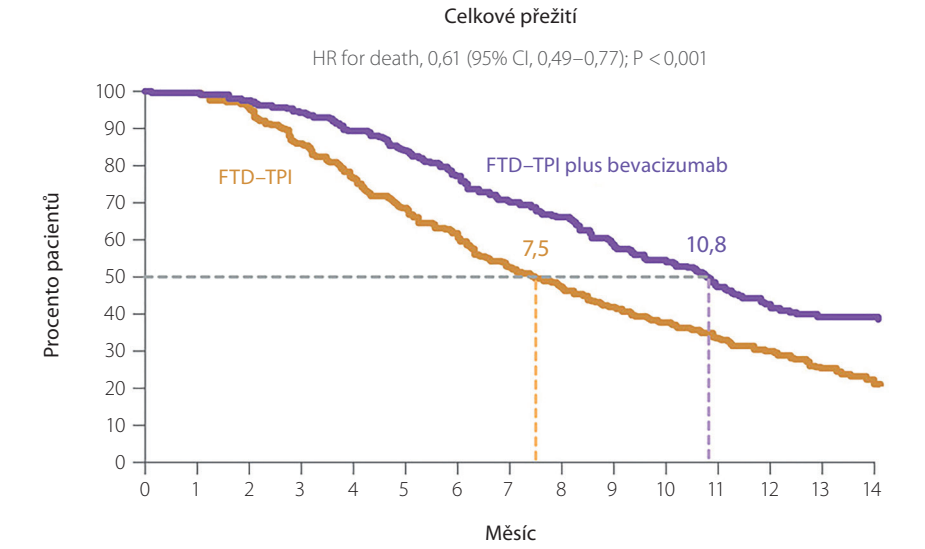
MUDr. Pavel Pacas
Onkologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha
pavel.pacas@fnmotol.cz

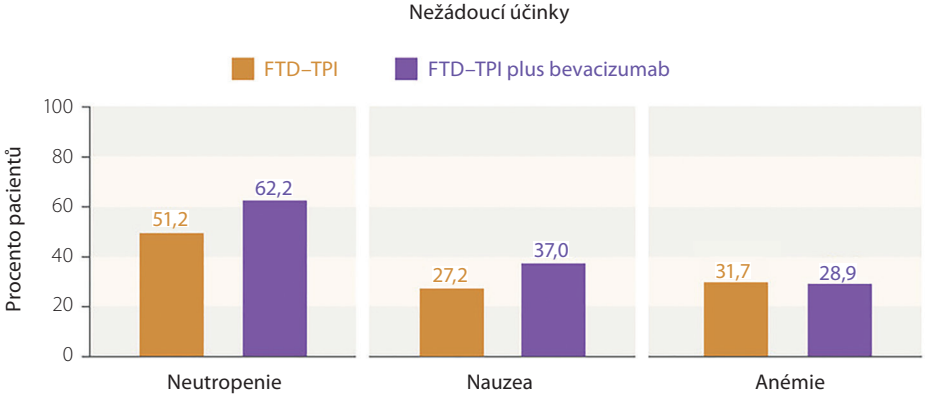
Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):241-245
Článek přijat redakcí: 30. 6. 2023
Článek přijat k publikaci: 21. 7. 2023

Obr. 1. *Dopad trifluridin/tipiracilu oproti placebu na celkové přežití (3)*



Obr. 2. *Data studie SUNLIGHT – dopad na celkové přežití, spektrum a četnost negativních účinků (10)*





Tab. 1. *Srovnání světových dat oproti České republice (2, 5, 6, 7)*

trifluridin/tipiracil		regorafenib
OS	7,2 měs.	6,4 měs.
OS v CZ	11,4 měs.	9,3 měs.
redukce dávky pro toxicitu	14 %	38 %
vysazení léčby pro toxicitu	3,6 %	8,2 %

toxicitu a intestinální toxicitu (1), zatímco regorafenib toxicitu kožní v podobě hand-foot syndromu, exantému a hypertenzi (4). Nejčastějším negativním účinkem vedoucím k vysazení trifluridin-tipiracilu byla hematotoxicita (≥ G3 neutropenie 38 %, anémie 18 %, trombocytopenie 5 %) (8). U regorafenibu byl nejčastějším důvodem k vysazení hand-foot syndrom (≥ G3 u 17 % pacientů) a kožní exantém (4).

Z prezentovaných dat a shrnutí v tabulce je jasná superiorita podání trifluridin-tipiracilu. To ovšem neznamená vyřadit regorafenib z indikací úplně. Právě jeho použití může přinést benefit u pacientů s významnou hematologickou toxicitou předchozích linií terapie pro rozdílné spektrum nežádoucích účinků.

Budoucnost vyšších linií terapie mCRC – kombinační terapie a nové léčiva

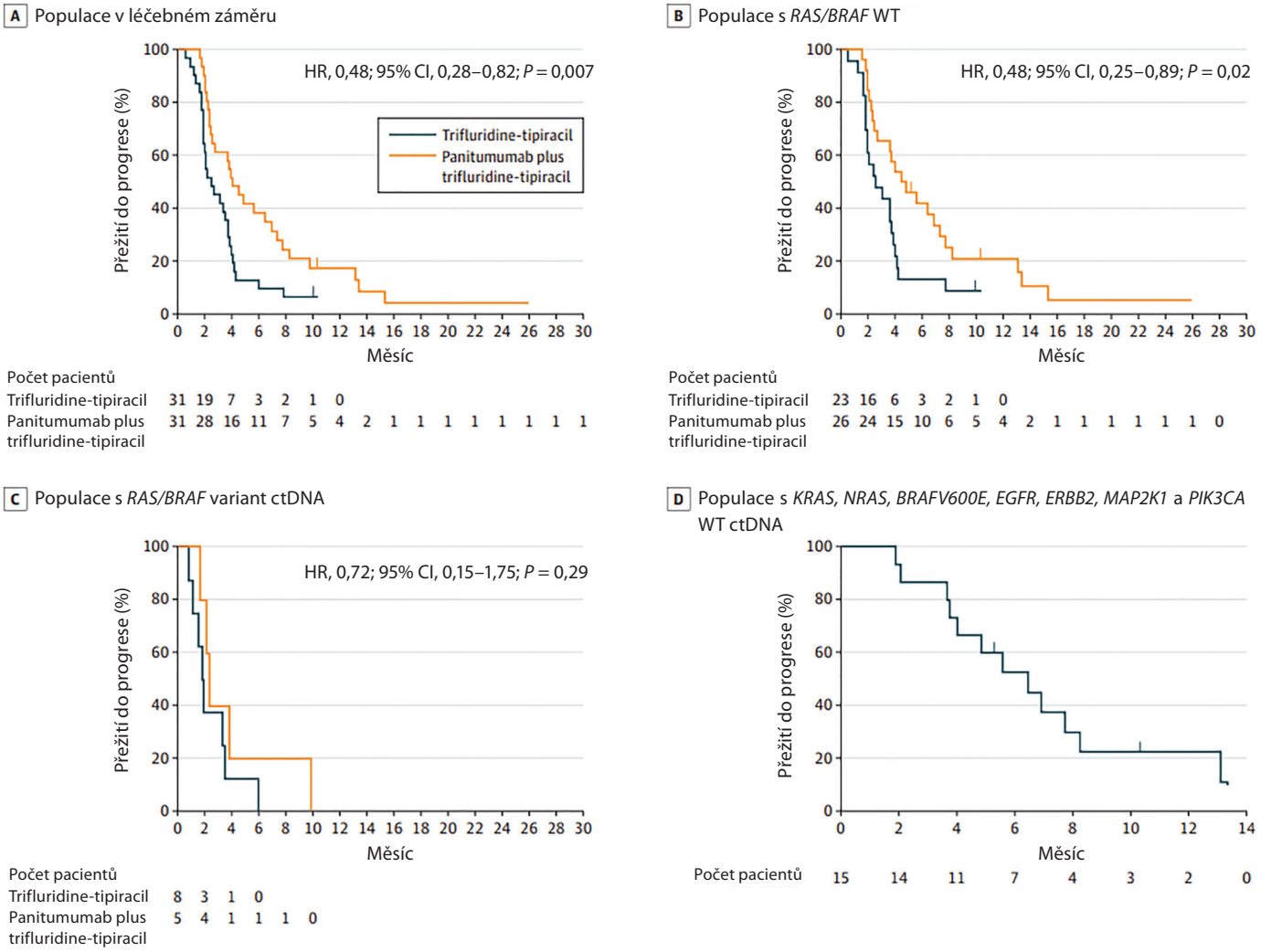
Studie SUNLIGHT

Slibné výsledky přinesla klinická studie fáze III SUNLIGHT, která zjišťovala efektivitu a bezpečnost trifluridin-tipiracilu v kombinaci s bevacizumabem proti trifluridin-tipiracilu v monoterapii. Finální data byla prezentována na ASCO GI v lednu 2023. Studie splnila svůj primární cíl, a to statisticky významné prodloužení celkového přežití (OS), celkově o 3,3 měsíce v kombinační léčbě s bevacizumabem oproti trifluridin-tipiracilu v monoterapii (10,8 měsíce vs. 7,5 měsíce, hazard ratio [HR]: 0,61; 95%, [CI]: 0,49–0,77; p < 0,001) (9).

Statisticky významné zlepšení nedokázala studie SUNLIGHT jenom v OS, ale také v PFS (5,6 měsíce vs. 2,4 měsíce, HR: 0,44; 95% CI: 0,36–0,54; p < 0,001) (9).

Spektrum a frekvence negativních účinků ≥ G3 byla srovnatelná v rameni trifluridin-tipiracil plus bevacizumab i v monoterapii trifluridin-tipiracil, 72,4 % versus 69,5 %. Nejčastějším vedlejším účinkem byla neutropenie (43,1 % versus 32,1 %) a anémie (6,1 % versus 11,0 %) (9).

Obr. 3. *Data studie VELO – kombinační terapie panitumumabu a trifluridin/tipiracilu*



Kromě studie kombinace trifluridin-tipiracilu a bevacizumabu se nabízí otázka, zda může mít terapeutický přínos kombinace trifluridin-tipiracilu a panitumumabu u pacientů s wtKRAS mCRC. Odpověď na tuto otázku hledala klinická studie fáze II – VELO (11).

Klinická studie VELO fáze II měla za cíl určit přínos panitumumabu k trifluridin-tipiracilu jako třetí linie terapie u pacientů s refrakterním metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) typu RAS wild-type. Studie zahrnovala 62 italských pacientů, kteří byli náhodně rozděleni na skupiny, které dostaly buď panitumumab plus trifluridin-tipiracil nebo jen trifluridin-tipiracil. Primárním cílem bylo přežití bez progrese (PFS), sekundárními cíli byla míra objektivní odpovědi, výskyt nežádoucích událostí, celková míra odpovědi a celkové přežití. Studie zjistila, že panitumumab plus trifluridin-tipiracil zvyšuje PFS na 6 a 12 měsíců ve srovnání s pouze trifluridin-tipiracilem.

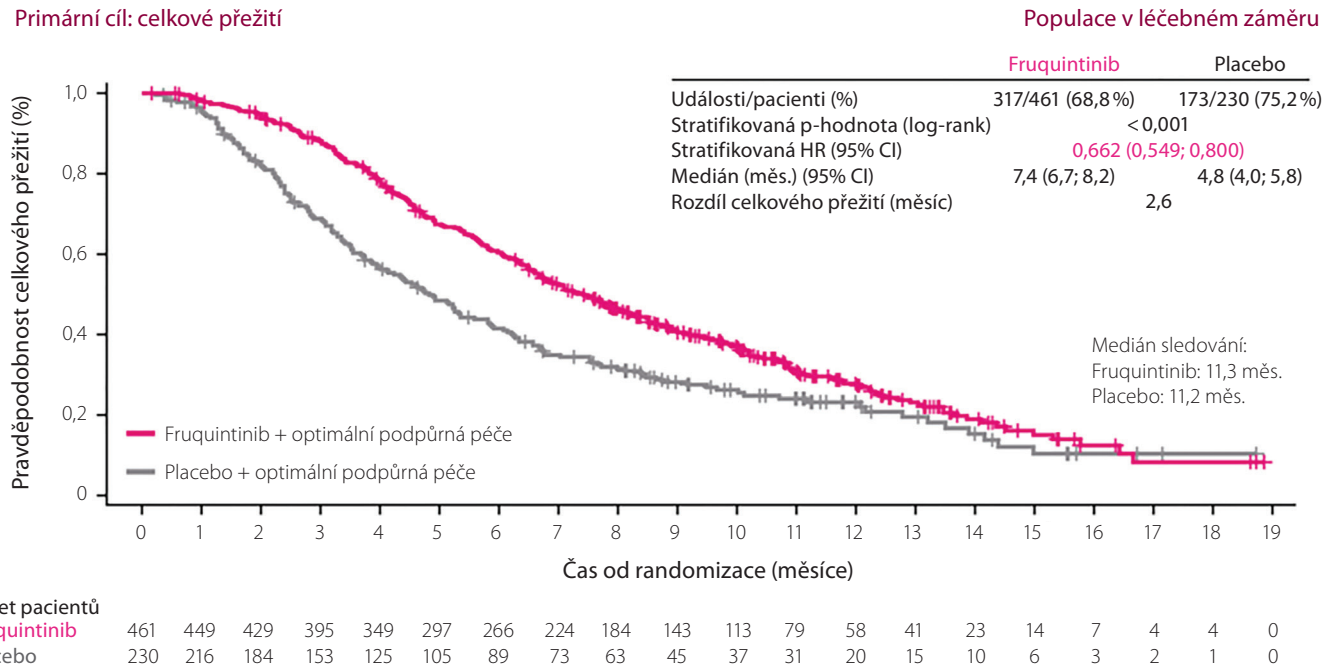
Studie také zahrnovala průzkumnou analýzu genomické analýzy pomocí sekvenování nové generace (NGS) vzorků plazmy odebraných před léčbou, a pokud možno na konci léčby. Studie zjistila, že předléčebná plazma RAS/BRAF WT ctDNA identifikovala pacienty získávající prodloužený klinický přínos s panitumumabem plus trifluridin-tipiracil ve srovnání s trifluridin-tipiracilem.

Celkově studie zdůrazňuje potenciál genomické analýzy a hodnocení ctDNA pro rozhodování o léčbě a zlepšování výsledků u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Avšak další studie jsou potřebné k potvrzení klinické účinnosti těchto přístupů.

Z omezených léčebných možností refrakterního mCRC lze ještě zmínit fruquintinib. Fruquintinib (Elunate): Jako potentní a vysoce selektivní inhibitor tyrosinkináz VEGFR 1, 2 a 3 byl fruquintinib zjištěn jako zlepšující jak přežití bez progrese (PFS), tak celkové přežití (OS) u pacientů s mCRC, kteří selhali na alespoň dvou předchozích liniích chemoterapie.

Fruquintinib je další silný a vysoce selektivní inhibitor malé molekuly VEGFR 1, 2 a 3 tyrosinkináz. Ve zkoušce FRESCO bylo náhodně přiřazeno 416 čínských pacientů, kteří podstoupili po dvou nebo více řadách terapie, která nezahrnovala VEGFR inhibitor (ale mohla zahrnovat látku cílící na VEGF), fruquintinibu (5 mg jednou denně po dobu 21 dnů v každém 28denním cyklu) nebo placebu (12). Medián OS, primární ukazatel, byl významně lepší s fruquintinibem (9,3 oproti 6,6 měsíců, HR 0,65; 95% CI 0,51–0,83), stejně jako medián PFS (3,7 oproti 1,8 měsíců, HR 0,26, 95% CI 0,21–0,34). Přínos byl udržen u těch, kteří předtím dostali látku cílící na VEGF. Nejběžnější vážné (stupeň 3 nebo 4) nežádoucí účinky s fruquintinibem byly hypertenze (21 %), reakce kůže na rukou a nohou (11 %), průjem (2,9 %) a trombocytopenie

Obr. 4. *Data studie FRESCO2 – fruquintinib v monoterapii oproti placebu*



(2,5 %). Celkově 14 procent pacientů užívajících fruquintinib vyžadovalo hospitalizaci nebo prodloužení stávající hospitalizace kvůli řízení toxicity léků.

Následná studie monoterapie fruquintinibem, dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie FRESCO-2, byla provedena na 153 místech ve Spojených státech, Evropě, Japonsku a Austrálii (13). V předběžné zprávě prezentované na setkání Evropské společnosti pro lékařskou onkologii v roce 2022 byl medián OS významně lepší s fruquintinibem (7,4 oproti 4,8 měsíců) a míra kontroly nemoci (objektivní odpověď plus stabilní nemoc) byla také vyšší (56 % oproti 16 %). Nejčastější nežádoucí události stupně 3 nebo 4 s fruquintinibem byly hypertenze (14 %), astenie (8 %) a syndrom rukou a nohou (6,4 %). Fruquintinib je schválen a dostupný v Číně, Evropská léková agentura (EMA) schválila fruquintinib pro použití v onkologii, léčivo taktéž schválila Americká léková agentura (FDA) (14).

HER2 pozitivní mCRC

HER2 genovou overexpresi nebo amplifikaci prokazuje kolem 3–5 % mCRC, proto se nabízí otázka použití anti-HER2 terapie – trastuzumab, trastuzumab deruxtecan, tucatinib.

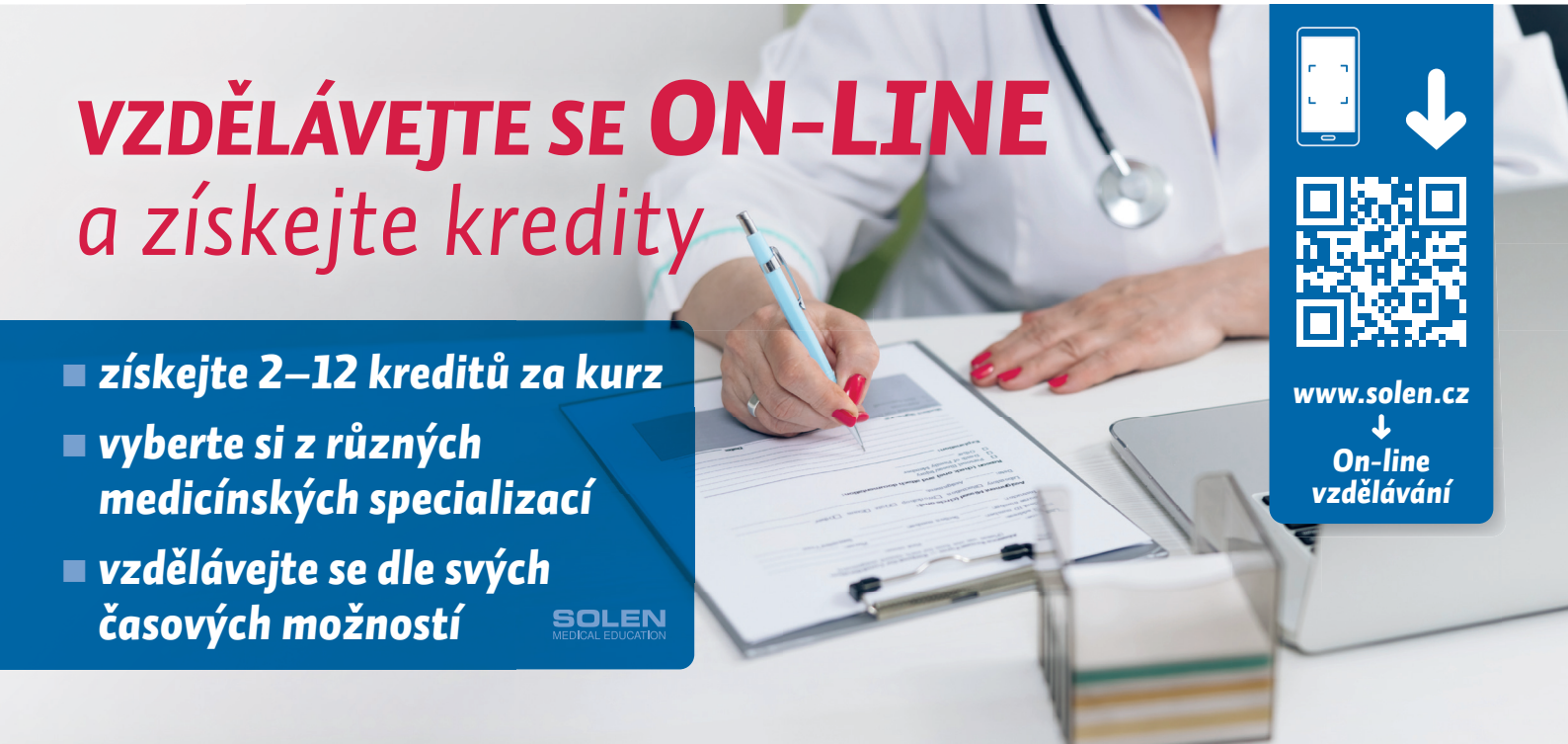
První kombinační schválená léčba FDA je terapie tucatinibu s trastuzumabem dle studie fáze 2 MOUNTAINEER. Tucatinib je vysoce selektivní inhibitor HER2 receptorové tyrosinkinázy, trastuzumab je monoklonální protilátka proti EGFR2. Studie zahrnovala 117 pacientů s chemoterapií refrakterním, HER2 pozitivním, wtRAS, neresekovatelným nebo metastatickým CRC. Primární cíl byl ORR s BICR, který dosáhl 38,1 % (3 pacienti měli kompletní odpověď, 29 pacientů parciální odpověď). Nejčastější vedlejší efekt léčby byl průjem (64 %), nejběžnější vážný vedlejší efekt (grade 3) byla hypertenze (7 % pacientů) (15).

Studie fáze 2 DESTINY-CRC01 zkoumala účinnost preparátu trastuzumab deruxtecan (T-DXd) (16). Tento preparát patří do skupiny tzv. ADC drugs, tedy konjugátu léčiva s protilátkou. Do studie byli zařazeni pacienti s HER2 pozitivním mCRC, wild type RAS i BRAF V600F, který byli předléčeni 2 a více liniemi systémové léčby, na nichž došlo k progresi. Pacienti dostávali T-DXd 6,4 mg/kg každé 3 týdny a byli přiřazeni k jedné z těchto skupin: skupina A (HER2-pozitivní, imunohistochemie [IHC] 3+ nebo IHC 2+/in situ hybridizace [ISH]+), skupina B (IHC 2+/ISH–) nebo skupina C (IHC 1+). Primárním cílem byla míra objektivní odpovědi (ORR) podle nezávislého centrálního hodnocení ve skupině A. Sekundární cíle zahrnovaly ORR (skupiny B a C), dobu odpovědi, míru kontroly nemoci, dobu přežití bez progrese, celkovou dobu přežití, farmakokinetiku a bezpečnost T-DXd. Bylo zařazeno 86 pacientů (53 ve skupině A, 15 ve skupině B a 18 ve skupině C). ORR dosáhla 45,3 % ve skupině A, ve skupinách B a C nedošlo k žádné odpovědi. Medián doby přežití bez progrese, celkové doby přežití a doby odpovědi byl 6,9, 15,5 a 7,0 měsíce. Nejčastějšími nežádoucími událostmi stupně ≥ 3 spojenými s léčbou byly snížený počet neutrofilů a anémie. U 8 pacientů (9,3 %) došlo k intersticiálnímu onemocnění plic/pneumonitidě, které souviselo s léčbou. Tyto výsledky naznačují léčebný benefit pro skupinu HER2 pozitivních pacientů již léčených antiHER2 preparáty. Je pozoruhodné, že léčebné odpovědi dosáhli pouze pacienti s vysokou expresí HER2, nikoliv pacienti s nízkou expresí HER2, což je v kontrastu s účinností preparátu v léčbě karcinomu prsu.

LITERATURA

1. Souhrn údajů o přípravku, SPC [Internet] [cited 9. 5. 2023]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_cs.pdf.
2. ClinicalTrials TAS-102, Trifluritin/tipiracil [Internet] 2015, [cit. 28.12.2015]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=TAS-102&Search=Search.

3. Lonsurf, Efficacy overall survival data, [Internet], [cited 2/2019]. Available from: https://www.lonsurfhcp.com/mcrc-treatment/efficacy.
4. Souhrn údajů o přípravku, SPC [Internet], [cited 10. 12. 2020]. Available from: https://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Stivarga_PI.pdf.
5. ClinicalTrials NCT01103323, Regorafenib [Internet] 2015, [cited 24.6.2015]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01103323.
6. Obermannova S, Grell P, Dvorak J, et al. TAS-102 in metastatic colorectal cancer (mCRC) – predictive and prognostic factors in a European patient population. Japanese Society of Medical Oncology (JSMO). Annual meeting; 2018. Abstract P2-088.
7. Kopečková K, Buchler T, Bortlíček Z, et al. Regorafenib in the real-life clinical practice: data from Czech Registry. Target Oncol. 2017;12:89-95.
8. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2015;372(20):1909-1919.
9. Tabernero J, Taieb J, Prager G, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line management of metastatic colorectal cancer: SUNLIGHT study design. Future Oncol. 2021;17(16):1977-1985. Available from: https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fon-2020-1238. Last accessed: January 2023.
10. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine–tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. New England Journal of Medicine. 2023;388(18):1657-1667.
11. Napolitano S, De Falco V, Martini G, et al. Panitumumab Plus Trifluridine-Tipiracil as Anti–Epidermal Growth Factor Receptor Rechallenge Therapy for Refractory RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023; online May 18. doi:10.1001/jamaoncol.2023.0655.
12. Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. Nat Med. 2022 Aug;28(8):1612-1618. doi: 10.1038/s41591-022-01886-0. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35915157; PMCID: PMC9386661.
13. Li J, Qin S, Xu RH, Shen L, et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;319(24):2486.
14. Xu X, Yu Y, Liu M, et al. Efficacy and safety of regorafenib and fruquintinib as third-line treatment for colorectal cancer: a narrative review. Transl Cancer Res. 2022;11(1):276-287. doi: 10.21037/tcr-20-3539. PMID: 35261903; PMCID: PMC8841594.
15. Strickler JH, Cercek A, Siena S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2023;24(5):496-508.
16. Takayuki Y, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. Nature Communications. 2023;14(1):3332.



https://doi.org/10.36290/xon.2023.047

Neo-/adjuvantní imunoterapie a cílená léčba nemalobuněčného plicního karcinomu

Martin Svatoň, Jiří Blažek
Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

Operabilní nemalobuněčný plicní karcinom byl dlouhá léta spojen s vysokým procentem recidiv při omezené možnosti neo-/adjuvantní léčby v podobě samotné chemoterapie. V posledních letech byl však na tomto poli zaznamenán velký rozvoj. První studie fáze III přinesly pozitivní data pro adjuvantní užití osimertinibu, atezolizumabu a pembrolizumabu. Další pozitivní výsledky přineslo i neoadjuvantní užití nivolumabu spolu s chemoterapií a perioperační přístup s pembrolizumabem a chemoterapií. Cílem tohoto článku je proto přinést souhrn změn a nových poznatků v této oblasti a poukázat i na některé výzvy, kterým nadále čelíme.

Klíčová slova: NSCLC, neoadjuvantní léčba, adjuvantní léčba, imunoterapie, cílená léčba, EGFR.

Neo-/adjuvant immunotherapy and targeted therapy of non-small cell lung cancer

For many years, operable non-small cell lung cancer has been associated with a high percentage of recurrences with a limited possibility of neo-/adjuvant treatment in the form of chemotherapy alone. However, recent years have seen great development in this field. The first phase III studies yielded positive data for the adjuvant use of osimertinib, atezolizumab and pembrolizumab. Neoadjuvant use of nivolumab together with chemotherapy and perioperative approach with pembrolizumab and chemotherapy also brought other positive results. The aim of this article is therefore to bring a summary of the changes and new findings in this area and to point out some of the challenges we continue to face.

Key words: NSCLC, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, immunotherapy, targeted therapy, EGFR.

Úvod

Ačkoliv je radikální chirurgická léčba nadějí na vyléčení nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC), u značné části pacientů pozorujeme recidivu onemocnění. Pětileté přežití pacientů klesá od 92 % u stadia IA1 po 36 % ve stadiu III (1). Výsledky v posledních letech částečně pomohly zlepšit moderní operační a perioperační postupy, to však bohužel nic nemění na trvajícím značném počtu recidiv zejména ve stadiích II a III. Možnosti neo-/adjuvantní léčby byly dosud omezené jen na chemoterapii, která přinesla zlepšení pětiletého přežití o cca 5 % (2). Navíc se ji v reálné klinické praxi nedaří z různých důvodů podat všem teoreticky indikovaným pacientům (3). Imunoterapie a cílená léčba byly doménou zejména inoperabilních pokročilých NSCLC. V posledních letech ale nastal obrovský rozvoj u těchto léčebných možností i pro pacienty v neo-/adjuvantním užití. Tomuto fenoménu se věnuje tento článek, který popisuje již publikované studie fáze III, ale zmiňuje se i o významných probíhajících studiích.

Cílená léčba

EGFR

Osimertinib

Prvním schváleným lékem pro užití v adjuvantní léčbě pacientů s radikálně resekovaným NSCLC stadií IB až IIIA (dle TNM 7. klasifikace) s mutacemi genu EGFR (dle studie omezené na deleci na exonu 19 a bodovou mutaci EGFR L858R na exonu 21) byl osimertinib na základě studie fáze III ADAURA (4). V této studii byli pacienti randomizováni mezi osimertinib (80 mg denně po 3 roky) a placebo po případném podání adjuvantní chemoterapie (ta dle uvážení investigátorů). Radioterapie nebyla povolena, crossover placebové skupiny na osimertinib při recidivě ano. Primárním cílem byla doba do recidivy onemocnění/úmrtí pacienta – disease free survival (DFS) pro stadia II a III. DFS pro stadia IB až IIIA a celkové přežití (OS) pak patřily mezi sekundární cíle. V první plánované publikované interní analýze (DFS hodnocení po 24 měsících léčby) byl úspěšně splněn primární cíl, kdy DFS dosáhlo signifikantně lepší hodnoty ve prospěch osimerti-

doc. MUDr. Martin Svatoň, Ph.D.
Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni
svatonm@fnplzen.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):246-251
Článek přijat redakcí: 11. 7. 2023
Článek přijat k publikaci: 31. 7. 2023

Pokročilý NSCLC

Resekabilní NSCLC

TAGRISSO v léčbě pacientů s EGFRm NSCLC

Přináší významný benefit napříč stadii onemocnění[1–5]

Lokálně pokročilý nebo metastatický EGFRm NSCLC

Medián PFS[2]

> 1,5 roku**

vs. 10,2 měsíce pro placebo

Medián OS[3]

> 3 roky#

vs. 31,8 měsíce pro placebo

Resekovaný EGFRm NSCLC (stadia IB–IIIA dle 7. vydání AJCC)

Medián DFS†[4]

> 5 let‡

vs. 28,1 měsíce pro placebo

5 let OS§[5]

51 %

relativní snížení rizika úmrtí

**18,9 měsíce pro TAGRISSO*
HR = 0,46
(95% CI: 0,37–0,57; p < 0,001)

#38,6 měsíce pro TAGRISSO*
HR = 0,80
(95,05% CI: 0,64–1,00; p = 0,046)

‡65,8 měsíců pro TAGRISSO*
HR = 0,27
(95% CI: 0,21–0,34; p = NC)

88 % oproti 78 % u placeba
HR = 0,49
(95,03% CI: 0,34–0,70; p < 0,001)

HRAZENO VE VŠECH INDIKACÍCH[6]

Podrobné podmínky na www.sukl.cz

TAGRISSO® osimertinib

LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK TAGRISSO V MONOTERAPII JE INDIKOVÁN K:[1]

- adjuvantní léčbě po úplné resekci nádoru u dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) ve stadiu IB–IIIA, jejichž nádory mají deleci exonu 19 receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) nebo substituční mutaci exonu 21 (L858R)
- léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR
- léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomnou mutací EGFR T790M

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU TAGRISSO®

Název přípravku: TAGRISSO 40 mg potahované tablety, TAGRISSO 80 mg potahované tablety. **Složení a léková forma:** Jedna tableta obsahuje osimertinibum 40 mg (jako osimertinibi mesilas) nebo osimertinibum 80 mg (jako osimertinibi mesilas). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 80 mg osimertinibu jednou denně. Je možné upravit dávkování z důvodu nežádoucí toxicity: přerušení dávkování a/nebo snížení dávky na 40 mg osimertinibu jednou denně (viz SPC). Použití přípravku TAGRISSO není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Opatrnost má být věnována při léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a terminálním stadiem selhání ledvin. Bezpečnost a účinnost přípravku TAGRISSO nebyla stanovena u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Přípravek TAGRISSO se užívá perorálně. **Indikace:** Přípravek TAGRISSO v monoterapii je indikován ● k adjuvantní léčbě po úplné resekci nádoru u dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) ve stadiu IB IIIA, jejichž nádory mají delece exonu 19 receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) nebo substituční mutaci exonu 21 (L858R). ● k léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR, ● k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomnou mutací EGFR T790M. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Třezalka tečkovaná se nesmí užívat souběžně s přípravkem TAGRISSO. **Zvláštní upozornění:** Hodnocení stavu mutace: Při zvažování použití přípravku TAGRISSO je důležité stanovit přítomnost mutace EGFR (Ex19del nebo L858R pro adjuvantní léčbu, aktivační mutace EGFR pro léčbu v první linii nebo mutace T790M po progresi na terapii EGFR TKI nebo po terapii EGFR TKI) s použitím DNA získané ze vzorku nádorové tkáně nebo cirkulující nádorové DNA (ctDNA) ze vzorku plazmy. Intersticiální plicní nemoci (ILD): U pacientů s akutními projevy a/nebo nevysvětleným zhoršováním respiračních symptomů (např. dušnost, kašel a horečka) je nutné přerušit podávání přípravku TAGRISSO na dobu do vyšetření symptomů. Pokud je potvrzena diagnóza ILD, má se přípravek TAGRISSO vysadit a a případně zahájit vhodnou léčbu. Opětovné zahájení léčby přípravkem TAGRISSO má být zváženo pouze po pečlivém zvážení přínosů a rizik pro pacienta. Prodloužení QTc intervalu: Přípravek TAGRISSO se nemá používat u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu. U pacientů s městnavým srdečním selháním, abnormalitami elektrolytů nebo užívajících léčivé přípravky prodlužující QTc interval se má zvážit pravidelné monitorování EKG a elektrolytů. Při prodloužení QTc intervalu nad 500 ms u nejméně 2 separátních měření EKG se má přípravek vysadit a znovu nasadit v souladu s doporučenou úpravou dávkování. Přípravek TAGRISSO se má trvale vysadit u pacientů, u kterých dojde k prodloužení QTc intervalu v kombinaci s kteroukoli následující komplikací: Torsades de Pointes, polymorfní komorová tachykardie, známky/příznaky závažné arytmie (závratě, točení hlavy, nepříjemné pocity na hrudi, dušnost, mdloby). U pacientů s rizikovými srdečními faktory a při stavech, které mohou ovlivnit LVEF, je třeba zvážit monitorování srdeční činnosti včetně vyšetření LVEF na počátku a v průběhu léčby. U pacientů, u kterých se objeví relevantní příznaky/symptomy během léčby, je třeba zvážit sledování srdeční činnosti včetně vyšetření LVEF. Keratitida: Pacienti s příznaky a symptomy s podezřením na keratitidu (slzení, citlivost na světlo, změny vidění, bolest či zarudlost očí) mají být okamžitě odeslání k oftalmologovi. Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)*: Pokud se objeví známky a příznaky s podezřením na Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), má být léčba přípravkem TAGRISSO ihned přerušena. Pokud jsou SJS nebo TEN diagnostikovány, má být léčba přípravkem Tagrisso ihned ukončena. Aplastická anemie: Před zahájením léčby mají být pacienti informováni o známkách a příznacích aplastické anémie a pokud se vyvinou známky a příznaky naznačující aplastickou anémii, je třeba zvážit přerušení nebo ukončení léčby osimertinibem. Osimertinib má být vysazen u pacientů s potvrzenou aplastickou anémií. **Schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek TAGRISSO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 pravděpodobně neovlivňují expozici osimertinibu. Silné induktory CYP3A4 (např. fenytoin, rifampicin a karbamazepin) mohou snižovat plazmatické koncentrace osimertinibu, proto by jejich podávání souběžně s přípravkem TAGRISSO mělo být vyloučeno. Středně silné induktory CYP3A4 (např. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil) mohou též snižovat expozici osimertinibu a mají se používat s opatrností nebo zcela vyloučit. Látky, které modifikují žaludeční pH, mohou být souběžně podávány s přípravkem TAGRISSO bez jakýchkoli omezení. Osimertinib je *in vitro* kompetitivním inhibitorem transportérů BCRP a může zvýšit expozici substrátů BCRP. Pacienti užívající souběžně léčiva s chováním v organismu závislým na BCRP a s úzkým terapeutickým indexem, mají být pečlivě monitorováni na známky změněné tolerance souběžné léčby. Pacienti, kteří souběžně užívají léčivé přípravky s dispozicí závislou na P-gp a s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin, dabigatran, aliskiren), mají být pečlivě sledováni na příznaky změněné snášenlivosti v důsledku zvýšené expozice souběžně podávaného léčivého přípravku. Riziko snížení expozice hormonálním antikoncepčním látkám nelze vyloučit. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, že v průběhu léčby nemají otěhotnět. Ženy i muži mají být poučeni, aby používali účinnou antikoncepci v předepsaném období po ukončení léčby (nejméně 2 měsíce u žen a 4 měsíce u mužů). Přípravek TAGRISSO se nemá podávat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytné. Kojení má být po dobu léčby přípravkem TAGRISSO přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Většina nežádoucích účinků byla stupně závažnosti 1 nebo 2. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou průjem, vyrážka, paronychie, suchá kůže a stomatitida. *Velmi časté:* snížená chuť k jídlu, průjem, stomatitida, vyrážka, suchá kůže, paronychie, pruritus, snížení počtu trombocytů, snížení počtu leukocytů, snížení počtu lymfocytů, snížení počtu neutrofilů. *Časté:* intersticiální plicní onemocnění, epistaxe, alopecie, kopřivka, syndrom palmo plantární erytrodysestezie, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi, snížení ejekční frakce levé komory. *Méně časté:* prodloužení QTc intervalu, keratitida, multiformní erytém a kožní vaskulitida, srdeční selhání. *Vzácné/není známo**: závažné kožní nežádoucí reakce, myositida, aplastická anémie. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, Švédsko **Registrační čísla:** EU/1/16/1086/001-004 **Datum revize textu SPC:** 26. 7. 2023* **Referenční číslo dokumentu:** 26072023API* Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

* Všimněte si prosím změny ve zkrácené informaci o přípravku. Předtím, než přípravek předepíšete, pečlivě prostudujte souhrn údajů o přípravku, který naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice, telefon: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/

CI = interval spolehlivosti; **DFS** = bez známek onemocnění; **EGFRm** = mutace receptoru pro epidermální růstový faktor; **EGFR-TKI** = inhibitor tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor; **HR** = poměr rizik; **NC** = nepočítáno; **NSCLC** = nemalobuněčný karcinom plic; **OS** = celkové přežití; **PFS** = přežití bez progrese onemocnění; **TKI** = inhibitor tyrozinkinázy.

* Primárním cílovým parametrem ve studii FLAURA bylo PFS. OS bylo předem specifikovaným sekundárním cílovým ukazatelem[2] † U pacientů s resekovaným EGFRm NSCLC stadií II-IIIA (primární cílový ukazatel) snížil adjuvantní přípravek TAGRISSO® riziko recidivy onemocnění nebo úmrtí o 77 % oproti placebu (HR = 0,23 [95% CI: 0,18–0,30]). Medián DFS byl 65,8 měsíce v rameni s přípravkem TAGRISSO® (95% CI: 54,4–NC) oproti 21,9 měsíce v rameni s placebem (95% CI: 16,6–27,5) v populaci ve stadiích II–IIIA. V době analýzy byla zralost dat 51 % v rameni se stadií II–IIIA a 45 % v rameni se stadií IB-IIIA[4] ‡ U pacientů s resekovaným EGFRm NSCLC stadií II–IIIA (primární cílová populace) snížil adjuvantní přípravek TAGRISSO® riziko úmrtí o 51 % oproti placebu (HR = 0,49; 95% CI: 0,33–0,73; p < 0,001). Zralost dat byla 21 % v rameni se stadií II–IIIA a 18 % v rameni se stadií IB–IIIA v době analýzy[5]

REFERENCE: 1. SPC TAGRISSO. www.sukl.cz. **2.** Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113–125. **3.** Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR mutated advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):41-50. **4.** Herbst RS, Wu Y-L, John T, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. J Clin Oncol 2023;41:1830-1840. **5.** Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med 2023 (online ahead of print). DOI: 10.1056/NEJMoa2304594. **6.** Data SUKL. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné na: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0209153

© AstraZeneca 2023
Registrovaná ochranná známka TAGRISSO je majetkem AstraZeneca plc.
CZ-4891

AstraZeneca

nibu (HR 0,17; 99,06% CI 0,11–0,26; p < 0,001). V celkové populaci (stadia IB–IIIA) bylo též dosaženo signifikantního výsledku pro DFS (HR 0,18; 99,12% CI 0,14–0,30; p < 0,001). To platilo i pro recidivu v centrální nervové soustavě (CNS) s HR 0,18 (95% CI 0,10–0,33). Data pro OS nebyla tehdy ještě zralá, a tak byla publikována v roce 2023 (5). Osimertinib vedl k signifikantně lepšímu OS jak v primární skupině (st. II–IIIA) pacientů (HR 0,49, 95% CI 0,33–0,73; p = 0,0004), tak i pro celkovou skupinu (st. IB–IIIA) pacientů (HR 0,49; 95% CI 0,34–0,70; p < 0,0001). Celkové přežití bylo prodloužené bez ohledu na užití adjuvantní chemoterapie (užita u 60 % pacientů). Léčbu osimertinibem dokončilo 66 % pacientů. Léčba byla ukončena u 13 % pacientů z důvodu nežádoucích účinků. Kriticky by se dalo hodnotit to, že pouze 43 % pacientů, kteří měli relaps na placebu obdrželo osimertinib (celkem 88 % pacientů obdrželo tyrosinkinázový inhibitor (TKI), ale většina starší generace). Též je nutno vzít v úvahu, že data pro pacienty stadia IB (dle TNM 7. klasifikace) byla pouze sekundárním cílem. Stejně tak není zcela jasné, zda je nutné užití chemoterapie před podáním osimertinibu. Rovněž stagingové metody ve studii neodrážely snahu o provádění PET/CT před resekcí, a tím i spolehlivější vyloučení pacientů stadia IV ze studie. V neposlední řadě není známá optimální doba léčby osimertinibem, kdy update dat pro DFS ukazuje významný pokles křivky DFS pro osimertinib právě po dokončení 3 let léčby oproti křivce s placebem, kde je nejvýznamnější pokles v prvních 2 letech léčby (6).

Ostatní léky

Využití adjuvantního podávání TKI u pacientů s EGFR mutacemi bylo zkoumáno u řady dalších molekul (7). Studie RADIANT srovnávala adjuvantně podávaný erlotinib (max. 2 roky) a placebo u stadií IB až IIIA (8). Podávání adjuvantní chemoterapie bylo možné před vstupem pacientů do studie. V podskupině 161 pacientů s EGFR mutacemi bylo dosaženo signifikantního zlepšení DFS (HR 0,61; 95% CI 0,38–0,98; p = 0,039), ale nikoliv OS (HR 1,09). V důsledku pouze vybrané podskupiny pacientů z celkové studie RADIANT nebylo balancované stadium pacientů mezi rameny (více stadií II B a IIIA u placeba vs. stadia I u erlotinibu) a rovněž více pacientů ve větvi s placebem obdrželo adjuvantní chemoterapii (56 % vs. 45 %) (8). U značného počtu pacientů léčených erlotinibem byla nutná redukce dávky a rovněž u značného počtu pacientů nebyly dokončeny plánované 2 roky léčby (u 30 % z důvodu nežádoucích účinků). To, že původní studie nebyla zaměřena jen na EGFR pozitivní pacienty, vysoký počet nedokončené léčby i výběr primárního cíle (DFS), mohlo hrát roli při nedosažení OS. Nicméně i bez ohledu na data OS se vzhledem k udávané vyšší toxicitě zdá být osimertinib ve srovnání s erlotinibem lepší volbou.

Další čtyři studie obdobného designu porovnávaly na čínské populaci adjuvantní TKI vs. adjuvantní chemoterapii – jednalo se o studii fáze II EVAN (erlotinib 2 roky vs. vinorelbin + cisplatina), studie fáze III ADJUVANT (gefitinib 2 roky vs. vinorelbin + cisplatina), studii fáze III EVIDENCE (icotinib 2 roky vs. vinorelbin + cisplatina) a studie fáze III IMPACT (gefitinib 2 roky vs. vinorelbin + cisplatina) (9–12). Studie EVAN zahrnovala pouze pacienty stadia III, zbylé dvě studie pak takřka 2/3 pacientů stadia III. Primárním cílem těchto studí bylo DFS. To vyšlo mimo studii IMPACT (HR 0,92; 95% CI 0,67–1,28) v ostatních studiích signifikantně vyšší pro TKI – EVAN HR 0,38 (95% CI 0,20–0,70), ADJUVANT HR 0,56 (95% CI 0,40–0,79) a EVIDENCE HR 0,36 (95% 0,24–0,55). Studie EVAN prokázala i signifikantní zlepšení OS (HR 0,37; 95% CI 0,19–0,73), ale je nutné podotknout, že šlo jednak o studii fáze II a zejména, že byli zahrnuti pacienti stadia III (97 % N2 pozitivních). Navíc pouze 68 % pacientů s recidivou na chemoterapii obdrželo TKI (nejčastěji erlotinib). Další tři zmíněné studie nepřinesly OS benefit pro TKI vs. chemoterapii (ADJUVANT HR 0,92, EVIDENCE HR 0,91 a IMPACT HR 1,03). Ačkoliv OS nebyl primárním cílem těchto studií, není patrný ani trend pro lepší OS při užití těchto TKI první generace. Příčinou pro neprůkazná OS data mohl být jednak horší průnik těchto preparátů do CNS ve srovnání s osimertinibem (a tím nezabráněním recidivě v CNS) a dále pak celkově nižší účinnost těchto preparátů s kratší dobou podávání (2 roky vs. 3 roky u osimertinibu), kdy je na křivkách DFS vidět překryv s křivkou pro placebo v pozdějších fázích studie. Zdá se tedy, že TKI první generace dokázaly potlačit reziduální chorobu po dobu podávání a krátce poté, ale nedokázaly pacienty „vyléčit".

Další směry

Obdobný design jako studie ADAURA přináší studie fáze III ADAURA2, která zahrnuje pacienty stadií IA2 až IA3 a randomizuje je mezi osimertinib (opět maximálně 3 roky) a placebo (13). Primárním cílem je DFS u vysoce rizikových pacientů. První výsledky jsou očekávány v roce 2027.

Neoadjuvantní schéma pak zkoumá studie fáze III NeoADAURA, která randomizuje pacienty stadia II a III mezi osimertinib (min. 9 týdnů) +/- chemoterapii a chemoterapii samotnou (14). Studie probíhá a jejím primárním cílem je významná patologická odpověď (MPR). Že by tento přístup mohl dávat smysl ukazuje studie fáze II NEOS, kde byl osimertinib pacientům s onemocněním stadií II a III podáván neoadjuvantně po 6 týdnů (15) a bylo dosaženo 70% objektivní odpovědi na léčbu (ORR) a 10% MPR. U 94 % pacientů bylo dosaženo R0 resekce.

ALK a ostatní cíle

Studie s adjuvantní léčbou probíhají i s pacienty s ALK fuzemi (16). Nevýhodou je pomalý nábor pro malé počty těchto pacientů, který trvá několik let a paradoxně tak zkoumaný lék může být při bouřlivém vývoji v onkologii již zastaralým. Například studie ALCHEMIST, která zkoumá adjuvantní užití prvogeneračního TKI crizotinibu (po 2 roky vs. adjuvantní chemoterapii) začala v roce 2014 a doposud nebyl dokončen nábor, což může být zapříčiněno tím, že již započala studie fáze III ALINA s adjuvantním alectinibem jakožto TKI třetí generace, u které patrně nábor pacientů probíhá rychleji (očekávaný konec v roce 2026 vs. 2036 u studie ALCHEMIST) (16).

Obdobně probíhají studie i pro některé další targetabilní mutace (např. RET, MET), je však otázkou, kdy se pro obtížnější nábor dočkáme výsledků (17).

Imunoterapie

Atezolizumab

První studií fáze III, která prokázala přínos imunoterapie v adjuvantní léčbě NSCLC, byla studie IMpower010 (1). Tato studie porovná-

vala užití atezolizumabu (1 200 mg à 3 týdny po dobu 16 cyklů či max. 1 rok) oproti nejlepší podpůrné péči (BSC) u pacientů stadií IB–IIIA (dle 7. TNM klasifikace) po radikální resekci a adjuvantní chemoterapii (1–4 cykly – 80 % pacientů obdrželo 4 cykly). Primárním cílem bylo DFS hierarchicky testované následovně: u skupiny pacientů stadií II–IIIA s expresí PD-L1 ≥ 1 %, poté při signifikantním výsledku u skupiny pacientů stadií II–IIIA a nakonec (při opět předchozím signifikantním výsledku) u skupiny pacientů stadií IB–IIIA. Studie dosáhla signifikantního výsledku jen pro první dvě testované skupiny – tj. pacienty stadia II–IIIA s expresí PD-L1 ≥ 1 % (HR 0,66; 95% CI 0,50–0,88; p = 0,0039) a pro všechny pacienty stadia II–IIIA (HR 0,79; 95% CI 0,64–0,96; p = 0,020). Pro skupinu pacientů stadia I–IIIA nebyl dosažen signifikantní výsledek. U pacientů s BSC nebyl povolen crossover na atezolizumab. V podskupinách je patrné, že největšího přínosu dosáhla tato léčba u pacientů s PD-L1 ≥ 50 %, zatímco u PD-L1 negativních pacientů profit z pohledu DFS benefit nepřinášela a pro skupinu pacientů s PD-L1 expresí 1 až 49 % byl přínos pro DFS velmi sporný. Explorativní data pro OS podporovala data DFS – u pacientů s PD-L1 ≥ 50 % dosáhl HR 0,43, u pacientů s PD-L1 1 až 49 % bylo HR 0,95 a pro skupinu s negativní expresí PD-L1 pak HR 1,36 (7). Ačkoliv ze statistických důvodů nebyla data pro OS formálně testována, byl v souladu s těmito daty a daty pro DFS atezolizumab v Evropě schválen pro adjuvantním užití pouze pro pacienty s expresí PD-L1 ≥ 50 %. Bohužel pro tuto skupinu není známo schéma následné léčby a zda tudíž bylo dostatek pacientů v rameni s BSC po recidivě adekvátně léčeno. Celkově však všichni pacienti ze skupiny s BSC recidivou obdrželi nějaký druh léčby (7). Co se týče nežádoucích účinků, imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly zaznamenány u 52 % pacientů. U pacientů, kteří nedokončili plánované podávání atezolizumabu, byly v 54 % případů příčinou nežádoucí účinky, z toto ale značná část stupně 1 a 2, což ukazuje na nižší tolerabilitu pokračování léčby pomocí adjuvantního režimu (1, 7).

Studie fáze III IMpower030 se zabývá perioperační léčbou, kdy srovnává 4 cykly neoadjuvantní chemoimunoterapie (atezolizumab + platinový doublet) s následnou adjuvantní léčbou atezolizumabem po dobu 1 roku u pacientů stadií II–IIIB (max. T3N2) dle TNM 8. klasifikace (18). Výsledky zatím nejsou k dispozici.

Nivolumab

První data pro neoadjuvantní užití imunoterapie ze studie fáze III přinesla studie Checkmate 816 (19). Pacienti stadia IB až IIIA (dle TNM 7. klasifikace) byli randomizováni mezi cykly neoadjuvantní chemoterapie a 3 cykly neoadjuvantní chemoterapie spolu s nivolumabem (360 mg à 3 týdny). Primárními cíli byla patologická kompletní odpověď (PCR) a event free survival (EFS – progrese předoperační či pooperační v případě nemožnosti resekce, recidiva či úmrtí). OS byl klíčový sekundární cíl. Pacienti s EGFR či ALK mutacemi byli vyloučeni. Adjuvantní chemoterapie (do 4 cyklů) i radioterapie byly povoleny. Adjuvantní chemoterapie byla užita u 11,9 % pacientů ve skupině s nivolumabem a u 22,9 % pacientů ve skupině se samotnou neoadjuvantní chemoterapií. Užití radioterapie či chemoradioterapie bylo vyrovnané mezi oběma větvemi studie. EFS byl signifikantně vyšší ve skupině s nivolumabem (HR 0,63; 97,38% CI 0,43–0,91; p = 0,005). Stejně tak u PCR bylo dosaženo signifikantně lepšího výsledku ve skupině s nivolumabem (24,0 vs. 2,2 %, p = < 0,001). U OS bylo dosaženo zřejmě pro nezralá data zatím jen nesignifikantního trendu (HR 0,57, 95% CI 0,30–1,07). Nežádoucí účinky stupně 3–4 byly zaznamenány u 33,5 % pacientů ve skupině s nivolumabem (vedly v 10,2 % k předčasnému ukončení léčby vs. u 9,7 % pacientů ve skupině jen s chemoterapií). V podskupinách dle PD-L1 exprese nebylo EFS přesvědčivě lepší u pacientů s negativní PD-L1 expresí, což reflektuje i evropská indikace pro pacienty s PD-L1 ≥ 1 %. Obdobně nebyl výsledek EFS přesvědčivý pro pacienty stadia IB, což opět odráží evropská indikace. EFS bylo též významně lepší pro pacienty s PCR. Zajímavé je, že PCR byla spojena s vymizením cirkulující nádorové DNA (ctDNA) u pacientů ve skupině s nivolumabem. Chirurgický výkon nebyl uskutečněn ve skupině s nivolumabem u 6,7 % pacientů kvůli progresi onemocnění a u 1,1 % pro nežádoucí účinky. U dalších 7,8 % pacientů pak z jiných důvodů. U 4 % pacientů musel být chirurgický výkon pro nežádoucí účinky odložen na dobu více než 6 týdnů od posledního cyklu léčby. Ve skupině s chemoterapií došlo k progresi u 9,5 % pacientů. Zarážející je v obou větvích pouze 83,2 % (nivolumab + chemoterapie), resp. 77,8 % (jen chemoterapie) počet R0 resekcí, tedy podíl, který se zdá z pohledu českého prostředí neobvykle vysoký, stejně jako počet vynucených pneumonektomií (10, resp. 11 %). Vzhledem k vysokému počtu neradikálních resekcí a zaznamenaným progresím zejména ve skupině s chemoterapií je otázkou, zda by nebyla lepším komparátorem adjuvantní místo neoadjuvantní chemoterapie, což bylo dosud i zvyklejším postupem. Další nedostatek studie lze vnímat ve značných modifikacích protokolu během studie (20). Celkem bylo ohlášeno 8 významných změn ve verzi protokolu. Rameno s nivolumabem a chemoterapií bylo přidáno během studie, naopak počáteční rameno (ipilimumab plus nivolumab) bylo uzavřeno a primární cílové parametry byly též změněny. Dle autorů byla důvodem nová data známá v průběhu studie. A v neposlední řadě jen 65 % pacientů v rameni s chemoterapií obdrželo po progresi imunoterapii, 35 % pacientů bylo léčeno jiným způsobem. Nicméně i přes tyto nedostatky byla data přesvědčivá pro registraci neoadjuvantní léčby s nivolumabem jak v USA, tak v Evropě.

Rovněž probíhají i další studie fáze III s nivolumabem (18). Studie ANVIL zkoumá adjuvantní užití nivolumabu po dobu jednoho roku. Studie CheckMate77-T se pak zabývá perioperačním přístupem (3 cykly chemoimunoterapie neoadjuvantně a poté adjuvantní podávání nivolumabu po dobu 1 roku). Bude tedy zajímavé následné porovnání výsledků těchto třech přístupů s jedním lékem.

Pembrolizumab

Studie fáze III PEARLS/KEYNOTE-091 se zabývala adjuvantním užitím pembrolizumabu (200 mg à 3 týdny po dobu 18 cyklů či max. 1 roku) vs. placeba u pacientů po radikální resekci NSCLC stadií IB–IIIA (dle TNM 7. klasifikace) po předchozí chemoterapii (ačkoliv nebyla povinná, 80 % pacientů obdrželo 3–4 cykly chemoterapie a 86 % pacientů alespoň 1 cyklus) (21). Plánovaných 18 cyklů pembrolizumabu obdrželo 52 % pacientů.

Primárními cíli bylo DFS v celkové populaci a u pacientů s PD-L1 ≥ 50 %. Byl splněn pouze jeden z primárních cílů studie. V celkové populaci dosáhl pembrolizumab signifikantně vyššího DFS ve srovnání s placebem (HR 0,76; 95% CI 0,63–0,91; p = 0,0014). Pro skupinu s PD-L1 ≥ 50 % nebylo signifikantního DFS dosaženo (HR 0,82; 95% CI 0,57–1,18; p = 0,14). Ze stratifikačních faktorů nebyl přínos pro DFS patrný také u skvamózní histologie. V explorativní analýze podskupin dle PD-L1 byl největší přínos patrný pro skupinu pacientů s PD-L1 expresí 1–49 %, u skupiny s negativní expresí PD-L1 se zdál být přínos jen mírný. OS nebylo zralé, ale tříleté OS bylo prozatím lepší jen o 2 % ve srovnání s placebem. Imunitně podmíněné reakce se objevily u 39 % pacientů léčených pembrolizumabem. Ve studii nebyl povolen crossover a není jasné, jaký podíl pacientů byl léčen v rameni s placebem následnou léčbou po recidivě (7). Na základě prozatím dostupných dat a známých dalších možností léčby není postavení pembrolizumabu v adjuvantním užití jasné a je obtížné spolehlivě určit pacienty, kterým by tato léčba přinášela větší benefit než rizika. Budeme tedy muset doufat, že odpověď na tuto otázku přinesou další analýzy této studie.

Větší naděje je tak patrně možné vkládat do perioperativního užití pembrolizumabu na základě dat z recentně publikované studie fáze III KEYNOTE-671 (22). Zde byla u pacientů stadií II až IIIB (max. N2) porovnávána neoadjuvantní chemoterapie platinovým doubletem (4 cykly) + placebo neadjuvantně a adjuvantně vs. platinový doublet + pembrolizumab (4 cykly) neoadjuvantně a poté pembrolizumab adjuvantně (do 13 cyklů a 3 týdny 200 mg pembrolizumabu). Primárními cíli byl event free survival (EFS) a OS. EFS byl definován jako progrese onemocnění, neresekabilní tumor, recidiva či úmrtí. V první interní analýze, která vyhodnocovala EFS, bylo dosaženo signifikantně vyššího EFS pro skupinu s pembrolizumabem (HR 0,58; 95% CI 0,46–0,72; p < 0,001). OS bylo zatím nezralé a jeho dvouleté hodnoty dosáhly 80,9 % pro pembrolizumab a 77,6 % pro placebo (p = 0,02 – nesignifikantní). MPR a PCR byly signifikantně lepší pro pembrolizumab. 44,9 % pacientů ve skupině s pembrolizumabem a 37,3 % pacientů ve skupině s placebem mělo nežádoucí účinek stupně ≥ 3. 12,6 % pacientů ve skupině s pembrolizumabem muselo pro nežádoucí účinky ukončit předčasně léčbu. Co se týče podskupin dle PD-L1 exprese, tak klinicky jasně významný benefit byl u EFS zaznamenán ve skupině pacientů s pozitivní PD-L1 expresí. Zajímavý byl vliv PCR a MCR na EFS, kdy pacienti s PCR, či alespoň MCR, měli významně lepší výsledky než pacienti bez PCR/MCR. Rovněž je podstatné poznamenat, že v této studii byli pacienti léčeni jen cisplatinou, na rozdíl od studie s CheckMate916, kde byla užívána i karboplatina.

Další studie fáze III s pembrolizumabem se zabývá odlišným přístupem (18). Ve studii ALCHEMIST je podáván adjuvantně pembrolizumab nejprve se 4 cykly chemoterapie a poté je jím pokračováno po dobu jednoho roku léčby.

Ostatní léky

Adjuvantní a perioperační přístup je zkoumán též u durvalumabu (18). Ve studii BR.31 je zkoumáno adjuvantní podání po dobu 1 roku. Studie AEGEAN pak řeší perioperační přístup (4 cykly chemoimunoterapie neoadjuvantně a poté adjuvantní podávání durvalumabu v délce 1 roku).

Další směry

Data ze studií nižších fází ukazují, že je možné jednak kombinovat imunoterapii navzájem, jak ukázala data ze studie NEOSTAR s kombinací nivolumab + ipilimumab (23). A dále, že je možné kombinovat imunoterapii s radioterapií na příkladu kombinace durvalumab + radioterapie (24). Teoreticky možné je též využití některých cílů jako např. LAG3, TIGIT apod. (25). Až případné studie fáze III však ukáží, zda má některý z těchto přístupů reálný potenciál.

Nevyřešené otázky

Ačkoliv nové studie přinesly řadu nových terapeutických možností, nesou si několik nových otázek. Jednak u většiny preparátů není jasná délka podávané léčby. Jak ukazuje studie fáze II s afatinibem, je správné trvání délky léčby důležité (26). Pokud byl afatinib podáván adjuvantně 2 roky, byl počet recidiv o 11 % menší, než pokud byl podáván jen 3 měsíce. Na druhou stranu delší léčba vedla k mnohem nižšímu počtu pacientů, kteří ji kompletně dokončili (41 % při plánovaném 2letém podávání vs. 96 % při 3 měsících podávání). V tomto ohledu hraje značnou roli i toxicita dané léčby – např. ve srovnání se zde uvedeným afatinibem dokončilo dokonce tříleté podávání méně toxického osimertinibu 66 % pacientů (6). Patrný je i značný psychický vliv. Nemocný s generalizovaným onemocněním je vystaven viditelnému riziku úmrtí a je proto ochotný často snést i závažnější nežádoucí účinky, pokud je léčba efektivní. Oproti tomu si pacient po radikální resekci i připadá „vyléčený“ a má tedy nižší ochotu podstupovat potenciálně toxickou léčbu. Tento fakt podporoval již data u chemoterapie, kterou v neoadjuvanci (pro pacienta „hmatatelné“ riziko tumoru) dokončilo 97 % pacientů oproti 66,2 % ve studii NATCH srovnávající neoadjuvantní vs. adjuvantní přístup (27).

Mimo již zmíněnou vyšší compliance s léčbou má neoadjuvantní přístup i několik dalších možných výhod (18). Jedná se o dřívější cílení na mikrometastázy, vyšší pravděpodobnost vytvoření protinádorové imunity, možná lepší operovatelnost při regresi tumoru či znalost odpovědi na danou léčbu pro pooperační období. Tento přístup má samozřejmě i určitá rizika – jednak hrozí progrese tumoru při necitlivosti k podávané léčbě a tím i inoperabilita nebo odložení operace pro řešení nežádoucích účinků léčby. Nelze vyloučit ani již zmíněný příliš krátký interval léčby, který by mohla případně řešit perioperativní léčba. Ta však na druhou stranu přináší více nežádoucích účinků léčby, kdy některé z nich mohou zejména v případě imunoterapie ovlivnit kvalitu života pacientů na dlouhé období či dokonce doživotně.

Další otázkou je volba a nutnost užití chemoterapie v neo-/adjuvantní léčbě. Jak ukazují data ze studie ADAURA, nebude to v případě cílené léčby patrně nutné, neboť výsledky pacientů s/bez adjuvantní chemoterapie se zdály být v explorativní analýze obdobné (28). Pro imunoterapie nemáme v tomto ohledu zatím dostatek dat, která by toto naznačovala, ale je možné, že se ukáže, že pro určité skupiny pacientů (např. s vysokou expresí PD-L1) nebude přidání chemoterapie nutné. V souvislosti s imunoterapií

je třeba zmínit i druh užité chemoterapie. Dosud byla nejužívanější chemoterapií cisplatina + vinorelbin, neboť pro tuto kombinaci máme nejvíce dat (27). Nicméně byly zkoušeny i jiné režimy, kdy některé z kombinací platinového derivátu a cytostatika třetí generace, např. cisplatina + docetexel, se zdají být použitelné (29). V minulosti byla zkoušena i „cílená" chemoterapie např. dle markerů ERCC1 či TS jako ve studii fáze III ITACA (30). Zde byl však prokázán pouze nesignifikantní trend, což odráží komplexnost této problematiky. V souvislostí s imunoterapií však výběr chemoterapie nabývá ještě dalšího rozměru, kdy rozdílná chemoterapie může teoreticky navodit různé změny v mikroprostředí tumoru a tím docílit různého efektu imunoterapie, jak naznačuje např. naše studie s nivolumabem ve vyšší linii léčby (31). Rovněž ve studii CheckMate816 bylo zajímavé lepší HR pro DFS v podskupině pacientů léčených karboplatinou vs. cisplatinou (19). U studie IMpower010, kde byly užity různé režimy s cisplatinou, se zdálo nejlepší použití kombinace cisplatina + vinorelbin (1). V tomto ohledu bude tedy zajímavý další výzkum.

V neposlední řadě je třeba zmínit, že studie fáze III s imunoterapií zatím prokázaly pouze signifikantně vyšší DFS a nikoliv OS pro ještě nezralá data. Jak ukazují studie s první generací EGFR TKI, nemusí se nutně předchozí úspěch v prodloužení DFS promítnout do OS (7).

Závěr

V poslední době byl zaznamenán velký rozvoj na poli neo-/-adjuvantní léčby NSCLC. První studie fáze III přinesly pozitivní data pro adjuvantní užití osimertinibu, atezolizumabu a pembrolizumabu. Další pozitivní výsledky přineslo i neoadjuvantní užití nivolumabu spolu s chemoterapií a perioperační přístup s pembrolizumabem a chemoterapií. Daná data pak nastolují i řadu nových otázek. Bude lepší neoadjuvantní, adjuvantní či perioperační přístup? Jak dlouho bude vhodné léčbu podávat? Na podkladě jakých markerů vybrat vhodného pacienta pro konkrétní léčbu? Bude prostor pro zapojení radioterapie do těchto schémat? V tomto smyslu budou muset blíže odpovědět další probíhající/plánované studie.

LITERATURA

1. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10308):1344-1357.
2. Friedlaender A, Naidoo J, Banna GL, et al. Role and impact of immune checkpoint inhibitors in neoadjuvant treatment for NSCLC. Cancer Treat Rev. 2022;104:102350.
3. Desage AL, Bouleftour W, Tiffet O, et al. Use of adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer in real-life practice: a systematic review of literature. Transl Lung Cancer Res. 2021;10(12):4643-4665.
4. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020;383(18):1711-1723.
5. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med. 2023;389:137-147. doi: 10.1056/NEJMoa2304594.
6. Herbst RS, Wu YL, John T, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. J Clin Oncol. 2023;41(10):1830-1840.
7. Parr NJ, Anderson JA. VA Evidence-based Synthesis Program Reports. Immune Checkpoint Inhibitors and EGFR-TKIs as Adjuvant/Neoadjuvant Therapies for Resectable Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2023.
8. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2015;33(34):4007-4014.
9. Yue D, Xu S, Wang Q, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2018;6(11):863-873.
10. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021;39(7):713-722.
11. He J, Su C, Liang W, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II-IIIA EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021;9(9):1021-1029.
12. Tada H, Mitsudomi T, Misumi T, et al. Randomized Phase III Study of Gefitinib Versus Cisplatin Plus Vinorelbine for Patients With Resected Stage II-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer With EGFR Mutation (IMPACT). J Clin Oncol. 2022;40(3):231-241.
13. Tsutani Y, Goldman JW, Dacic S, et al. Adjuvant Osimertinib vs. Placebo in Completely Resected Stage IA2-IA3 EGFR-Mutated NSCLC: ADAURA2. Clin Lung Cancer. 2023;24(4):376-380.
14. Tsuboi M, Weder W, Escriu C, et al. Neoadjuvant osimertinib with/without chemotherapy versus chemotherapy alone for EGFR-mutated resectable non-small-cell lung cancer: NeoADAURA. Future Oncol. 2021;17(31):4045-4055.
15. Cortiula F, Naidoo J. A brave NEO world: Neoadjuvant osimertinib in resectable EGFR-mutant NSCLC. Lung Cancer. 2023;181:107256.
16. Chen MF, Chaft JE. Early-stage anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive lung cancer: a narrative review. Transl Lung Cancer Res. 2023;12(2):337-345.
17. Liu SY, Zhang JT, Zeng KH, Wu YL. Perioperative targeted therapy for oncogene-driven NSCLC. Lung Cancer. 2022;172:160-169.
18. Park S. Dancing with the Surgeon: Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapies from the Medical Oncologist's Perspective. J Chest Surg. 2023;56(2):67-74.
19. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022;386(21):1973-1985.
20. Olivier T, Prasad V. Neoadjuvant checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer: Is earlier unquestionably better than later? Transl Oncol. 2022;24:101505.
21. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(10):1274-1286.
22. Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023.
23. Sepesi B, Zhou N, William WN, Jr., et al. Surgical outcomes after neoadjuvant nivolumab or nivolumab with ipilimumab in patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022;164(5):1327-1337.
24. Lee B, Mynard N, Nasar A, et al. Surgical resection after neoadjuvant durvalumab and radiation is feasible and safe in non-small cell lung cancer: Results from a randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023;165(1):327-34.e2.
25. De Giglio A, Di Federico A, Nuvola G, et al. The Landscape of Immunotherapy in Advanced NSCLC: Driving Beyond PD-1/PD-L1 Inhibitors (CTLA-4, LAG3, IDO, OX40, TIGIT, Vaccines). Curr Oncol Rep. 2021;23(11):126.
26. Neal JW, Costa DB, Muzikansky A, et al. Randomized Phase II Study of 3 Months or 2 Years of Adjuvant Afatinib in Patients With Surgically Resected Stage I-III EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO Precis Oncol. 2021;5:325-332.
27. O'Reilly D, Botticella A, Barry S, et al. Treatment Decisions for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer: Balancing Less With More? Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2023;43:e389950.
28. Wu YL, John T, Grohe C, et al. Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. J Thorac Oncol. 2022;17(3):423-433.
29. Kubota K, Kunitoh H, Seto T, et al. Randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with docetaxel plus cisplatin versus paclitaxel plus carboplatin in patients with completely resected non-small cell lung cancer: TORG 0503. Lung Cancer. 2020;141:32-36.
30. Novello S, Torri V, Grohe C, et al. International Tailored Chemotherapy Adjuvant (ITACA) trial, a phase III multicenter randomized trial comparing adjuvant pharmacogenomic-driven chemotherapy versus standard adjuvant chemotherapy in completely resected stage II-IIIA non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2022;33(1):57-66.
31. Svaton M, Bratova M, Koubkova L, et al. Can Previous Chemotherapy Affect the Outcome of Nivolumab Treatment in Non-small Cell Lung Cancer? Anticancer Res. 2022;42(4):1987-1995.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.048

Postavení ruxolitinibu v léčbě pravé polycytemie

Natália Podstavková
Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN, Brno

Ruxolitinib, selektivní perorální inhibitor Janus kináz *JAK1/JAK2,* je kromě terapie primární myelofibrózy schválen do druhé linie terapie pacientů s pravou polycytemií, kteří vykazují intoleranci nebo rezistenci k terapii hydroxyureou. V randomizovaných studiích *RESPONSE* a *RESPONSE-2* byla prokázána jeho superiorita v dosažení hematologické remise i snížení symptomatické zátěže ve srovnání s nejlepší dostupnou terapií. Nejnovějším důležitým poznatkem pro klinickou praxi ze studie *MAJIC-PV* je benefit ve smyslu prodloužení doby přežití bez trombembolických příhod a také celkové doby přežití.

Klíčová slova: Ph negativní myeloproliferativní neoplazie, pravá polycytemie, ruxolitinib.

Role of ruxolitinib in treatment of polycythemia vera

Ruxolitinib, selective oral inhibitor of Janus kinases JAK1/JAK2, is approved for therapy of primary myelofibrosis but also as a second line therapy of patients with polycythemia vera which are resistant or intolerant to hydroxyurea. Randomized studies *RESPONSE* and *RESPONSE-2* have shown its superiority in achieving hematological remission and decreased symptom burden when compared to best available therapy. *MAJIC-PV* study demonstrated in PV benefits of ruxolitinib in superior event-free survival and prolonged overall survival of patients.

Key words: Ph negative myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera, ruxolitinib.

Úvod

Pravá polycytemie (polycythemia vera, PV) je vzácné onemocnění postihující hematopoetickou kmenovou buňku a spolu s esenciální trombocytemií a primární myelofibrózou je řazena do skupiny Ph negativních myeloproliferativních onemocnění (Ph-MPN). S incidencí 0,4–2,8/100 000 obyvatel v Evropě se jedná o nejčastěji se vyskytující podjednotku této skupiny (1). Postihuje častěji ženy, medián věku v době diagnózy je 60 let, nicméně až 25 % pacientů je mladších 40 let (2, 3). Hlavní roli v patogenezi této nemoci zastává mutace *JAK2*^{V617F}, kterou je možno prokázat u více než 95 % pacientů s PV, a která vede ke setrvalé aktivaci signální dráhy *JAK/STAT* (*Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*), a tím jednak k podpoře nekontrolované proliferace hematopoetických kmenových buněk a zároveň prozánětlivého prostředí v organismu (4, 5). V laboratorním obraze dominuje zmnožení červené krevní řady, často provázené i zvýšením celkového počtu leukocytů a trombocytů (6). Typické příznaky, na které si stěžuje většina pacientů, jsou svědění kůže, únava, noční pocení, hubnutí a poruchy mikrocirkulace. Uvedené symptomy se vyskytují v různé míře až u 61 % pacientů s PV, přičemž symptomatická zátěž je v době diagnózy srovnatelná s tíží příznaků u pacientů s nově diagnostikovanou primární myelofibrózou (7). Kromě zhoršení kvality života je však nejzásadnějším problémem vysoká četnost trombotických a krvácivých příhod, která je důvodem zvýšené morbidity a mortality této skupiny nemocných oproti zdravé populaci. Nelze dále opomenout ani potenciál fibrotické a leukemické transformace onemocnění, který taktéž přispívá ke zkrácení celkové doby přežití (8).

I přes pokračující výzkum na poli PV a vývoj nových léčebných přípravků jsou možnosti terapie stále limitované a toto onemocnění zůstává nevyléčitelné (8). Terapie nemocných je tedy dlouhodobá a jejím hlavním cílem je snížení rizika trombembolických komplikací, ale taktéž oddálení fibrotické a leukemické transformace. Vzhledem k vysoké symptomatické zátěži onemocnění je neméně důležitým cílem správné léčby zmírnění průvodních symptomů snižujících kvalitu života a omezujících nemocné v každodenních činnostech.

Terapie PV

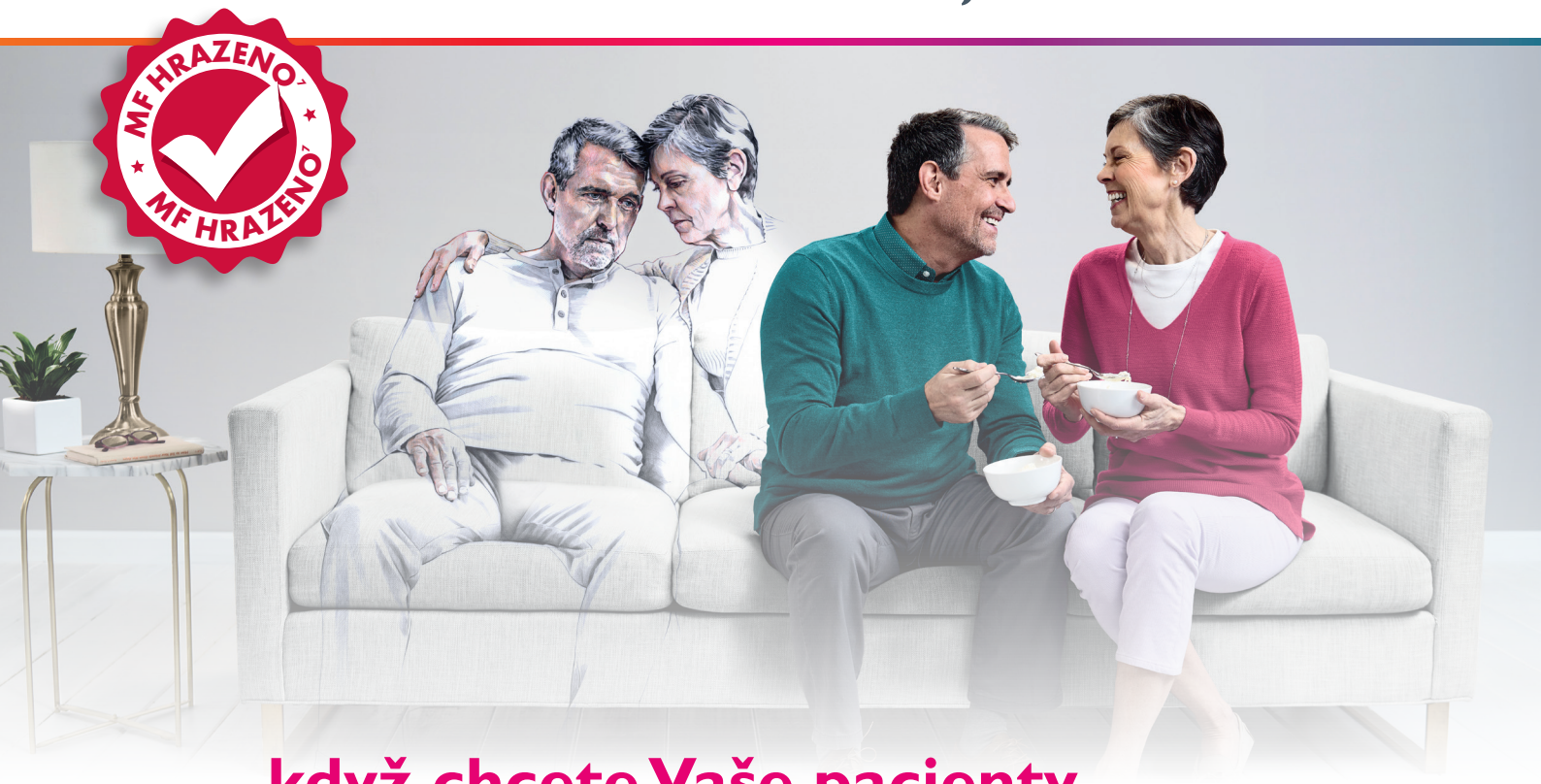
Základ správně vedené terapie PV u všech pacientů spočívá v prevenci vzniku trombembolických příhod a to využitím antiagregační terapie a udržováním hematokritu pod cílovou hodnotou 45 % za pomoci venepunkcí (9). Nutnost zahájení cytoredukční terapie se

MUDr. Natália Podstavková
Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN, Brno
podstavkova.natalia@fnbrno.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):252-255
Článek přijat redakcí: 16. 8. 2023
Článek přijat k publikaci: 7. 9. 2023

JAKAVI®
ruxolitinib

pro Vaše pacienty s MF, PV a GvHD[1]



…když chcete Vaše pacienty vrátit do života. Nečekejte.[1-6]

Zkrácená informace | JAKAVI 5 mg tablety | JAKAVI 15 mg tablety | JAKAVI 20 mg tablety

Složení: *Léčivá látka:* ruxolitinibum 5 mg, 15 mg nebo 20 mg. ***Indikace:** Léčba dospělých pacientů se splenomegalií nebo s příznaky přidruženými k primární myelofibróze (chronické idiopatické myelofibróze), postpolycytemické myelofibróze nebo myelofibróze po esenciální trombocytemii. Léčba dospělých pacientů s pravou polycytémií, kteří jsou rezistentní nebo intolerantní k hydroxyurei. Léčba pacientů ve věku 12 let a starších s akutní reakcí štěpu proti hostiteli nebo chronickou reakcí štěpu proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu. ***Dávkování:** Doporučená počáteční dávka u myelofibrózy je 5 mg perorálně dvakrát denně u pacientů s počtem trombocytů 50×10^9/l až $<75\times10^9$/l, 10 mg perorálně dvakrát denně u pacientů s počtem trombocytů 75×10^9/l až $<100\times10^9$/l, 15 mg perorálně dvakrát denně u pacientů s počtem trombocytů 100×10^9/l až 200×10^9/l a 20 mg perorálně dvakrát denně u pacientů s počtem trombocytů $>200\times10^9$/l. Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u pravé polycytémie je 10 mg podávaných perorálně dvakrát denně. Doporučená počáteční dávka u akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) je 10 mg podávaných perorálně dvakrát denně. U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná specifická úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být doporučená počáteční dávka redukovaná o přibližně 50 %. U pacientů s poruchou funkce jater má být doporučená počáteční dávka podávaná dvakrát denně, snížena o přibližně 50 %. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba může způsobit hematologické nežádoucí účinky léku, včetně trombocytopenie, anemie a neutropenie. Před zahájením léčby musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů. Léčba má být přerušena u pacientů, u kterých dojde k poklesu počtu trombocytů na méně než 50×10^9/l nebo absolutního počtu neutrofilů na méně než $0{,}5\times10^9$/l. U všech pacientů má být zhodnoceno riziko vzniku závažné bakteriální, mykobakteriální, mykotické, virové a jiné oportunní infekce, léčba nemá být zahajována, dokud není závažná probíhající infekce zvládnuta. V případě výskytu časných příznaků infekce herpes zoster se doporučuje co možná nejvčasnější vyhledání možnosti léčby v případě infekce. Před zahájením léčby by mělo být u pacientů provedeno vyšetření na aktivní a neaktivní („latentní") tuberkulózu podle místních doporučení. Pokud je podezření na progresivní multifokální leukoencefalopatii, musí být ukončeno další podávání, dokud není PML vyloučena. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli Jakavi užívat. Je doporučeno pravidelné sledování hladiny lipidů v séru a případná léčba dyslipidémie. **Interakce:** Při společném užití se silnými inhibitory CYP3A4 (např. boceprevir, klarithromycin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol) má být jednotlivá dávka přípravku Jakavi, podávaná dvakrát denně, snížena přibližně o 50 %. Při společném užití s duálními inhibitory CYP2C9 a CYP3A4 (např. flukonazol) má být zváženo 50 % snížení dávky. Při společném užití s induktory CYP3A4 (např. avasimib, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) mají být pacienti pečlivě sledováni a dávka titrována s ohledem na bezpečnost a účinnost. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pokud pacient po užití přípravku Jakavi pozoruje závratě, má se vyhnout řízení a obsluze strojů. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce močových cest, herpes zoster, pneumonie, anemie, trombocytopenie, neutropenie, krvácení (všechny případy krvácení zahrnující intrakraniální a gastrointestinální krvácení, podlitiny a jiné typy krvácení), nárůst tělesné hmotnosti, hypercholesterolémie, hypertriacylglycerolemie, zvýšená hladina lipázy, zácpa, závrať, bolest hlavy, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, hypertenze, CMV infekce, sepse, pancytopenie, zvýšená hladina amylázy, nauzea, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy, zvýšení kreatininu v krvi. Časté: flatulence, BK virová infekce, nárůst tělesné hmotnosti. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30°C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 56 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Jakavi 5 mg – EU/1/12/773/005, Jakavi 15 mg – EU/1/12/773/008, Jakavi 20 mg – EU/1/12/773/011. **Datum registrace:** 23.08.2012. ***Datum poslední revize textu SPC:** 29.4.2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko.

Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku JAKAVI®, datum poslední revize 29.4.2022, www.sukl.cz. **2.** Mesa RA, Gotlib J, et al. J Clin Oncol. 2013 Apr 1;31(10):1285-92. **3.** Verstovsek S, Gotlib J, et al. J Hematol Oncol. 2017 Sep 29;10(1):156. **4.** Kiladjian JJ, Zachee P, et al. Lancet Haematol. 2020 Mar;7(3):e226-e237. **5.** Zeiser R, von Bubnoff N, et al. N Engl J Med. 2020 May 7;382(19):1800-1810. **6.** Zeiser R, Polverelli N, et al. N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):228-238. **7.** https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194123&tab=prices.

NOVARTIS | Reimagining Medicine | **Novartis s.r.o.**, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, tel.+420 225 775 111, info.cz@novartis.com, **www.novartis.cz**

CZ2302025308/02/2023

posuzuje individuálně na základě rizika vzniku trombotických příhod u daného pacienta, její nasazení je jednoznačně doporučeno u vysokého rizika, které je definováno věkem nad 60 let nebo trombózou v anamnéze pacienta (9). Na rozdíl od samotných venepunkcí vede cytoredukční terapie k úpravě hodnot krevního obrazu včetně normalizace hladiny leukocytů a taktéž má superiorní efekt v udržení stabilní hodnoty hematokritu a potenciál snížit symptomatickou zátěž onemocnění (10).

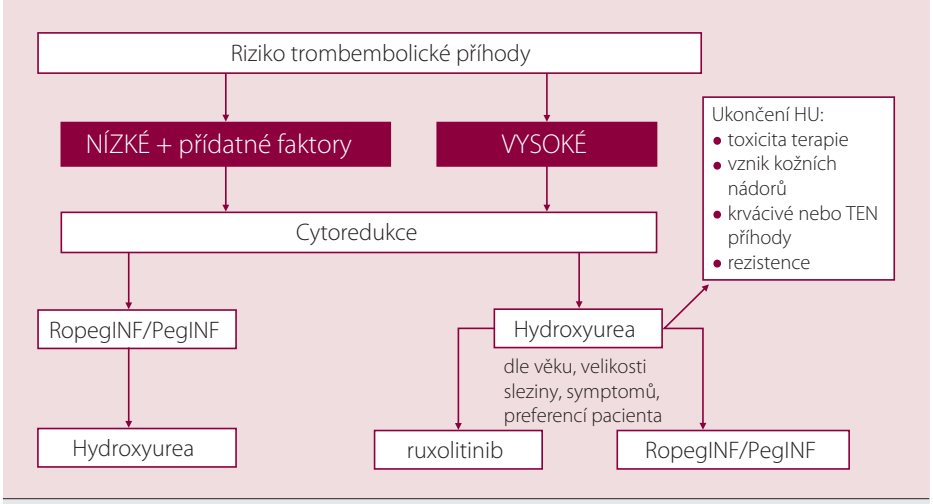
Dlouhodobě je základem cytoredukční terapie u všech Ph-MPN hydroxyurea (HU), která sice rychle a efektivně snižuje hladinu hematokritu a tím také riziko trombotických komplikací, nicméně nevede u všech pacientů i ke zmírnění průvodních symptomů onemocnění (11). Dalším problémem je intolerance nebo rezistence k HU, která se vyskytuje zhruba u 25 % pacientů s PV, přičemž rezistence k HU představuje nepříznivý prognostický faktor celkového přežívání pacientů a fibrotické a leukemické transformace (12). Léčba je taktéž spojena s poměrně častými nežádoucími účinky, především kožní a slizniční toxicitou a nelze opomenout potenciální leukemogenní efekt, kvůli kterému je nutná opatrnost při dlouhodobém užívání u mladší skupiny pacientů (13, 14).

Vzhledem k absenci leukemogenního a teratogenního potenciálu je u mladší skupiny pacientů s výhledem dlouhodobé terapie doporučován do 1. linie terapie interferon alfa, aktuálně jsou již na trhu dostupné jeho pegylované formy spojené s výrazně lepší dlouhodobou tolerancí této terapie (9, 15).

Pro skupinu nemocných, u kterých je terapie první linie spojena se závažnou intolerancí, nebo nedostatečnou odpovědí, jsou možnosti terapie doposud výrazně limitované. Ruxolitinib, jako první a dosud jediný léčivý přípravek, byl schválen pro pacienty s PV, kteří jsou k HU rezistentní nebo mají k HU intoleranci (16).

Algoritmus terapie pacientů s PV dle nejnovějších doporučení ELN z roku 2021 přehledně zobrazuje obrázek 1.

Obr. 1. *Algoritmus terapie pacientů s PV dle ELN doporučení z roku 2021 (zdroj: upraveno podle citace 15)*



ASA – kyselina acetylsalicylová, HKT – hematokrit, HU – hydroxyurea, RopegINF – ropeginterferon alfa-2b, PegINF – pegylovaný interferon alfa-2a

Ruxolitinib

Ruxolitinib, selektivní perorální inhibitor Janus kináz *JAK1/JAK2*, byl registrován v Evropské unii v roce 2012, a za poslední desetiletí se stal základem terapie pacientů s primární i sekundární MF s hepatosplenomegalií a konstitučními symptomy celosvětově. V roce 2015 byl následně také schválen v Evropě k terapii pacientů s PV, kteří mají rezistenci nebo intoleranci k HU. Ke schválení došlo na základě výsledků studie fáze 3 *RESPONSE* a *RESPONSE-2*, kde prokázal dobrou toleranci a lepší účinnost než nejlepší dostupná léčba nejen z hlediska úpravy hladiny hematokritu (60 % v rameni s ruxolitinibem versus 18,8 % v rameni s nejlepší dostupnou terapií), ale i zmírnění průvodních symptomů u pacientů s rezistencí nebo intolerancí na HU, a to ve skupině pacientů se symptomatickou splenomegalií i bez ní (17). Výsledky této studie tedy přesvědčivě odůvodňují zařazení ruxolitinibu do druhé linie terapie při nedostatečném efektu hydroxyurey. Doporučená iniciální dávka v terapii pravé polycytemie je 10 mg ruxolitinibu 2× denně. V současné době v České republice je ruxolitinib hrazen pouze v terapii splenomegalie a konstitučních symptomů u pacientů s primární nebo sekundární myelofibrózou, v indikaci pravé polycytemie zatím tento léčivý přípravek úhradu nemá.

Randomizovaná studie fáze 2 *MAJIC-PV* hodnotila dlouhodobý efekt terapie ruxolitinbem u skupiny pacientů s PV s rezistencí nebo intolerancí na HU oproti skupině léčené nejlepší dostupnou terapií (HU, interferon alfa, interferon alfa + HU). Pacienti byli sledováni po dobu 60 měsíců. Během této doby byl prokázán superiorní efekt ruxolitinibu v dosažení a udržení dlouhodobé hematologické remise (43 % při terapii ruxolitinibem versus 23 % při nejlepší dostupné terapii) a také při snížení symptomatické zátěže pacientů a tím výrazného zlepšení kvality života. Novým důležitým zjištěním této studie bylo, že terapie ruxolitinibem významně zlepšila dobu přežití bez trombembolických příhod, které jsou jedním z hlavních důvodů zvýšené morbidity a také mortality pacientů s PV. Podíl dosažení molekulární odpovědi ve smyslu snížení alelické nálože mutace $JAK2^{V617F}$ byl signifikantně vyšší ve skupině léčené ruxolitinibem a byl spojen s lepšími výsledky celkového přežití. Ve skupině léčené ruxolitinibem došlo ke snížení alelické nálože mutace $JAK2^{V617F}$ o více než 50 % proti výchozí hodnotě až u 56 % pacientů, naproti tomu ve skupině léčené nejlepší dostupnou terapií byla redukce alelické nálože zaznamenaná pouze u 25 % léčených. Medián času do dosažení molekulární odpovědi byl 36 měsíců v rameni s ruxolitinibem, v kontrolní skupině medián dosažen nebyl. Byla tak poprvé prokázaná důležitá korelace molekulární odpovědi a pro pacienty důležitého benefitu ve smyslu snížení četnosti trombemebolických příhod a prodloužení celkového přežití. Analýza přídatných genetických mutací prokázala negativní prognostický faktor mutace *ASXL1*, jejíž přítomnost byla spojena s horším přežitím bez nežádoucích příhod a taktéž nižší pravděpodobností dosažení molekulární odpovědi. Spektrum nežádoucích účinků ruxolitinibu odpovídalo již známým poznatkům při jeho použití u myelofibrózy, nejčastěji byly

zaznamenány infekce, gastrointestinální obtíže a hematologické nežádoucí účinky (18).

Závěr

Ruxolitinib představuje účinnou a bezpečnou terapii pacientů s pravou polycytemií, kteří vykazují intoleranci nebo rezistenci k cytoredukční terapii hydroxyureou a to i bez symptomatické splenomegalie. Důkazy o snížení alelické nálože mutace *JAK2*^{V617F} při této terapii poukazují na potenciál ovlivnění biologie nemoci, snížení počtu maligních kmenových buněk a tedy zvrácení přirozené progrese onemocnění. Důležitým novým poznatkem je také fakt, že tato terapie je spojena s nižším rizikem vzniku trombotických příhod, které patří k nejzávažnějším komplikacím průběhu onemocnění PV.

LITERATURA

1. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. Eur J Haematol. 2014;92:289-297.
2. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Med. 2004;117:755-761.
3. Tibes R, Mesa RA. Emerging drugs for polycythemia vera. Expert Opin Emerg Drugs. 2013;18:393-404.
4. Spivak JL. Polycythemia Vera. Curr Treat Options Oncol. 2018;19(2):12.
5. Hasselbalch HC, Holmstrom MO. Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? Semin Immunopathol. 2019;41:5-19.
6. Spivak JL. Polycythemia Vera. Curr Treat Options Oncol. 2018;19(2):12.
7. Abelsson J, Andreasson B, Samuelsson J, et al. Patients with polycythemia vera have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed myeloproliferative neoplasms. Leuk Lymphoma. 2013;54:2226-2230.
8. Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. Ann Hematol. 2015;94:901-910.
9. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018;32(5):1057-1069.
10. Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. Lancet Haematol. 2021;8(3):e175-e184.
11. Scherber R, Dueck A, Kiladjian J, et al. Conventional therapeutic options have limited impact on MPN symptoms: Insights from a prospective analysis of the MPN-SAF TSS. Haematologica. 2012.
12. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. Blood. 2012;119(6):1363-1369.
13. Antonioli E, Guglielmelli P, Pieri L, et al. AGIMM Investigators. Hydroxyurea-related toxicity in 3,411 patients with Ph'-negative MPN. Am J Hematol. 2012;87(5):552-554.
14. Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR. Leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms: therapy-related or unrelated? Best Pract Res Clin Haematol. 2014;27(2):141-153.
15. Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. Lancet Haematol. 2022;9(4):301-311.
16. Foltz L, Pica GM, Zerazhi H, et al. Safety and efficacy findings from the open-label, multicenter, phase 3b, expanded treatment protocol study of ruxolitinib for treatment of patients with polycythemia vera who are resistant/intolerant to hydroxyurea and for whom no alternative treatments are available. Leuk Lymphoma. 2019;60(14):3493-3502.
17. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med. 2015;372(5):426-435.
18. Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, et al. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. J Clin Oncol. 2023;41(19):3534-3544.

KNIŽNÍ NOVINKA



Monika Arenbergerová, Marek Pásek, Petr Arenberger

MALIGNÍ MELANOM – DIAGNOSTIKA A LÉČBA

Melanom je nejzávažnější kožní malignitou, v České republice je sedmým nejčastějším zhoubným nádorem vůbec, přičemž jeho výskyt stále narůstá. V devadesátých letech 20. století incidence v Česku přesáhla 1 000 případů ročně, dnes jsou tyto hodnoty více než dvojnásobné. Na melanom u nás každoročně umírá cca 350–400 nemocných. Dříve beznadějná situace pacientů s pokročilejším onemocněním se v posledních 10 letech začala měnit k lepšímu, zejména díky nástupu cílené a biologické léčby, včetně imunoterapie.

Kniha vychází z aktuálního doporučeného postupu (aktualizace k začátku roku 2023) a obsahuje precizní doporučení pro diagnostiku a léčbu této malignity. Je určena především onkologům a dermatologům, užitečná bude rovněž pro všechny lékařské profese, které se mohou podílet na diagnostice a léčbě melanomu.

Maxdorf 2023, 276 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-750-1, Cena: 795 Kč, Formát: 154 × 230 mm, pevná

SOLEN

25 let s vámi

25 % SLEVA

Z CENY PŘEDPLATNÉHO

ÚHRADA DO

15. 12. 2023

~~1 350 Kč~~

VAŠE CENA

1 013 Kč

PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2024 ZÍSKÁTE

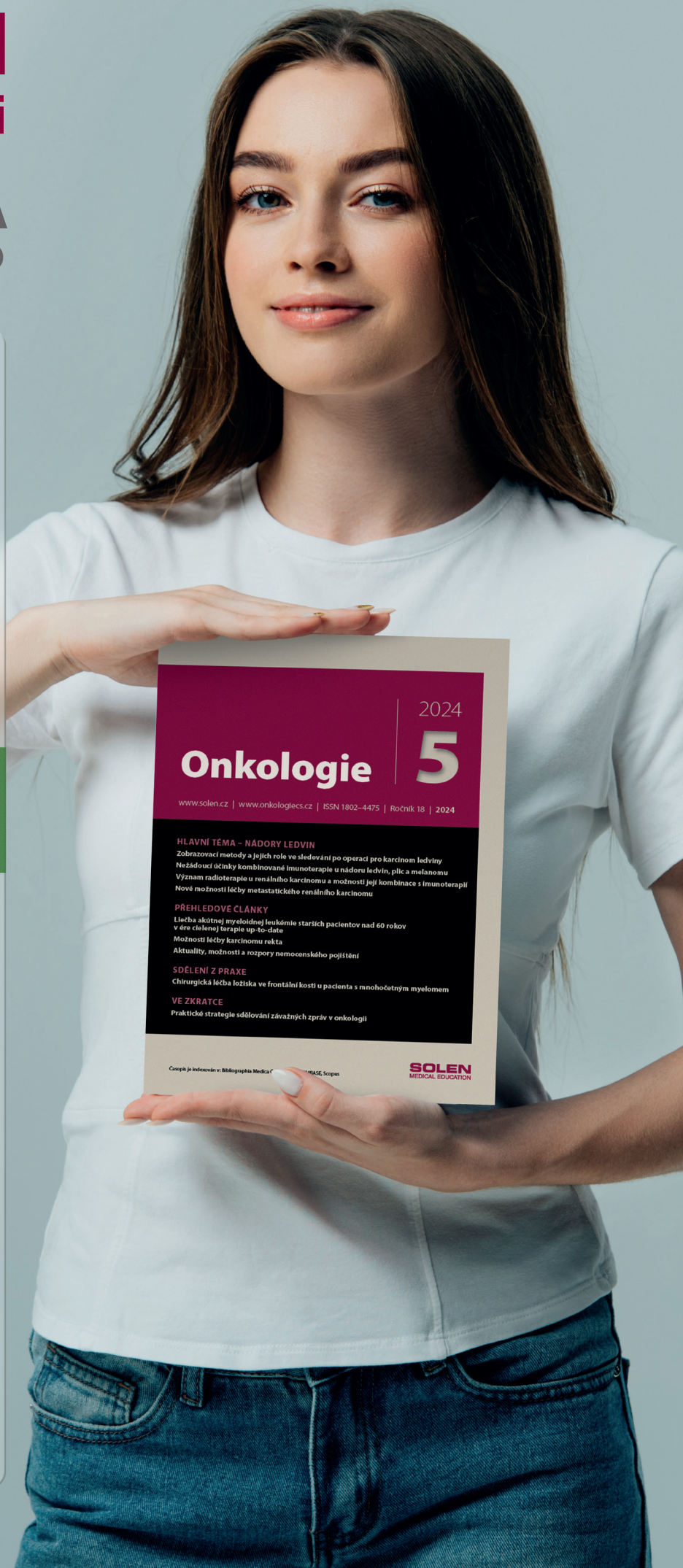
- 5 čísel ve vaší schránce
- Tematická suplementa
- Čtení na tabletech, PC a telefonech
- Přístup do archivu časopisu on-line

OBJEDNÁVEJTE

www.onkologiecs.cz

predplatne@solen.cz

585 204 335



https://doi.org/10.36290/xon.2023.049

Současné postavení nefrektomie v léčbě metastatického renálního karcinomu

Vladimír Šámal[1, 2], Igor Richter[3], Vít Paldus[1], Marie Pechová[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.

Renální karcinom (RCC) představuje přibližně 3 % všech zhoubných nádorů, v době diagnózy je 15 % nádorů v metastatickém stadiu. Po dlouhá léta bývala cytoredukční nefrektomie základem léčby. Pro pacienty s metastatickým onemocněním je cytoredukční nefrektomie (CN) převážně paliativním výkonem a je nezbytná systémová léčba. Adrenalektomie jako součást CN není považována za standardní součást výkonu s výjimkou evidentní invaze nádoru do nadledviny. Lymfadenektomie jako součást CN má pouze stagingový efekt.
Výsledky analýz do doby cytokinů, porovnávajících CN plus imunoterapii založenou na interferonu vs. pouze imunoterapie interferonem, prokázaly lepší celkové přežití (overall survival – OS) u pacientů léčených CN.
Možnosti léčby se však rychle rozšířily díky zavedení terapie cílené na molekulární mechanismy, které jsou základem karcinogeneze RCC. Z pohledu dnešní moderní onkologie je otázkou, u koho a kdy zařadit do léčby mRCC nefrektomii. Výsledky studií CARMENA a SURTIME prokázaly, že pacienti, kteří vyžadují systémovou léčbu, profitují z okamžité medikamentózní léčby. Samotná léčba sunitinibem není horší ve srovnání s okamžitou CN následovanou sunitinibem u pacientů se středním a nízkým rizikem MSKCC, kteří vyžadují systémovou léčbu. Předběžné výsledky studií ukazují, že kombinace IO + IO (IO – imunoterapie) nebo TKI + IO (TKI – inhibitory tyrosinové kinázy) mají lepší účinek na primární nádor a metastázy ve srovnání se samotným sunitinibem. Pacienti s ponechaným primárním nádorem léčení kombinovanou terapií na bázi IO mají lepší přežití bez známek progrese (PFS – progression-free survival) a OS v explorativních podskupinových analýzách ve srovnání s léčbou sunitinibem.
U mRCC pacientů s klinickou odpovědí na kombinace založené na IO lze zvážit následnou CN.
Cílem této práce je vymezit roli, současné postavení a načasování chirurgické léčby u metastatického onemocnění.

Klíčová slova: karcinom ledviny, radikální nefrektomie, cytoreduktivní nefrektomie, imunoterapie, checkpoint inhibitory.

Current status of nephrectomy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma

Renal cell carcinoma (RCC) accounts for approximately 3% of all malignant tumors, and 15% of tumors are metastatic at time of diagnosis. For many years, cytoreductive nephrectomy was the mainstay of treatment. For the patients with metastatic disease, cytoreductive nephrectomy (CN) is predominantly a palliative procedure and systemic therapy is essential. Adrenalectomy as a part of CN is not considered as a standard part of the procedure except for obvious tumor invasion into the adrenal gland. Lymfadenectomy as a part of CN has only staging effect.
Results of cytokine study comparing CN plus interferon-based immunotherapy vs. interferon immunotherapy alone have shown improved overall survival (OS) in patients treated with CN. However, treatment options have rapidly expanded thanks to introduction of therapies targeting the molecular mechanisms underlying RCC carcinogenesis. From the point of view of today's modern oncology, the question is in whom and when to include nephrectomy in the treatment of mRCC. Results from the CARMENA and SURTIME studies have shown that patients who require systematic therapy benefit from immediate medical treatment. Sunitinib alone is non-inferior compared with immediate CN followed by sunitinib in patients with intermediate and low risk MSKCC who require systemic therapy. Exploratory results from the studies show that IO + IO (IO – immunotherapy) or TKI + IO (TKI – tyrosin kinase inhibitor) combination have better effect on primary tumor and metastasis in the comparison with sunitinib alone. Patients with retained primary tumor treated with IO-based combination therapy have better progression-free survival and OS in exploratory subgroup analyzes compared with sunitinib treatment.



MUDr. Vladimír Šámal, Ph.D.
Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Urologická klinika LF a FN Hradec Králové
vladimir.samal@nemlib.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):257-260
Článek přijat redakcí: 13. 1. 2023
Článek přijat k publikaci: 20. 2. 2023

In mRCC patients with a clinical response to the combination based on IO subsequent CN can be considered. The aim of this study is to define the role, current status and timing of surgical treatment in metastatic disease.

Key words: renal cell carcinoma, radical nephrectomy, cytoreductive nephrectomy, immunotherapy, checkpoint inhibitors.

Úvod

Renální karcinom (Renal Cell Carcinoma – RCC) představuje přibližně 3 % všech zhoubných nádorů, přičemž nejvyšší incidence je v západních zemích. V České republice a Litvě je nejvyšší incidence na světě (1). V době diagnózy je 15 % nádorů v metastatickém stadiu (2). Po dlouhá léta bývala cytoredukční nefrektomie (CN) základem léčby. Metastatické stadium onemocnění (mRCC) je většinou chirurgicky neřešitelné onemocnění. Pro pacienty s metastatickým onemocněním je CN převážně paliativním výkonem a je nezbytná systémová léčba.

Historické výsledky analýz do doby cytokinů, porovnávajících CN + imunoterapii založenou na interferonu vs. pouze imunoterapie interferonem, prokázaly lepší celkové přežití (overall survival – OS) u pacientů léčených CN (3).

Možnosti léčby se však rychle rozšířily díky zavedení terapie cílené na molekulární mechanismy, které jsou základem karcinogeneze RCC. Ten je často asociován s dysfunkcí genu von Hippel-Lindau (VHL). Tato porucha je spojena s akumulací hypoxií indukovaného faktoru (HIF), v důsledku čehož dochází k podobným metabolickým jevům jako při hypoxii. Výsledkem je indukce vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) s následnou stimulací angiogeneze. Inhibitory receptoru pro VEGF (vascular endothelial growth factor) sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib a kabozantinib prokázaly účinnost v léčbě metastatického RCC. Jinou možnost cílené terapie představují inhibitory rapamycinu (mTOR) temsirolimus nebo everolimus. Další vývoj v léčbě mRCC představuje imunoterapie, založená na inhibici kontrolních bodů imunitní reakce (takzvané checkpoint inhibitory, kam řadíme nivolumab nebo ipilimumab).

Z pohledu dnešní moderní onkologie je otázkou, u koho a kdy zařadit do léčby mRCC nefrektomii. Cílem této práce je vymezit roli, současné postavení a načasování chirurgické léčby u metastatického onemocnění.

Radikální nefrektomie

Radikální nefrektomie byla dlouho považována za standard léčby karcinomu ledviny (4). Zahrnuje radikální odstranění ledviny s tukovým pouzdrem a částí močovodu. Radikální nefrektomii lze provést jako otevřený chirurgický výkon, laparoskopicky, ev. retroperitoneoskopicky. Další možností je také roboticky asistovaný výkon, ale v tomto případě není plně využit potenciál robotického systému a při vysoké ceně za robotické výkony se v této indikaci prakticky nevyužívá.

Adrenalektomie není považována za standardní součást výkonu. Data z prospektivního sledování neprokázala benefit v prodloužení OS po pěti nebo deseti letech sledování. Výsledky multivariantní analýzy těchto dat prokázaly, že lokalizace nádoru v horním pólu není prediktorem invaze nádoru do nadledviny, zatímco velikost nádoru ano (5). Indikací k adrenalektomii je tak pouze evidentní invaze nádoru do nadledviny, potvrzená z nálezu na zobrazovacích vyšetřeních nebo operačního nálezu.

Klinické hodnocení stavu lymfatických uzlin (LN – lymf nodes) je založeno na průkazu zvětšení LN buď pomocí CT/MRI nebo peroperačně hmatných zvětšených uzlin. Méně než 20 % suspektních uzlin (cN+) je po provedené lymfadenektomii skutečně pozitivních při histopatologickém vyšetření (pN+) (6). Dosud byla publikována pouze jedna prospektivní randomizovaná studie hodnotící roli lymfadenektomie (LND) v kombinaci s chirurgickou léčbou primárního RCC. Při klinickém stadiu cNO prokázala postižení lymfatických uzlin (LN) u 4 % pacientů a riziko lymfatického šíření se tak jeví jako velmi nízké (7). Optimální rozsah lymfadenektomie zůstává kontroverzní. Retrospektivní studie naznačují, že rozšířená lymfadenektomie by měla zahrnovat LN obklopující ipsilaterální velkou cévu a interaortokavální oblast od crus bránice po společnou ilickou tepnu. Postižení interaortokaválních LN bez regionálního hilového postižení se uvádí až ve 35–45 % případů (8, 9). Menší retrospektivní studie naznačily klinický přínos spojený s více či méně rozsáhlou LND, přednostně u pacientů s vysokým rizikem lymfatického šíření. Ve velké retrospektivní studii byly výsledky radikální nefrektomie, s LND nebo bez LND, u pacientů s vysoce rizikovým non-mRCC porovnány pomocí analýzy propensity skóre. V této studii nebyla lymfadenektomie významně spojena se sníženým rizikem vzdálených metastáz, úmrtnosti specifické pro nádorové onemocnění nebo úmrtnosti ze všech příčin. Rozsah LND nebyl spojen se zlepšením onkologických výsledků (10).

Na základě retrospektivní analýzy databáze Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) u > 9 000 pacientů nebyl prokázán vliv lymfadenektomie na přežití specifické pro onemocnění (DSS) pacientů s patologicky omezenými negativními uzlinami (11).

U pacientů s cN+ je odstranění viditelných a hmatatelných uzlin během operačního výkonu vždy indikované. Přinejmenším pro upřesnění stagingu, následného sledování a také z prognostického hlediska. Jasný přínos z pohledu kontroly nádorového onemocnění ale nebyl dosud prokázán (10, 12). Lymfadenektomie tak má pouze stagingový efekt.

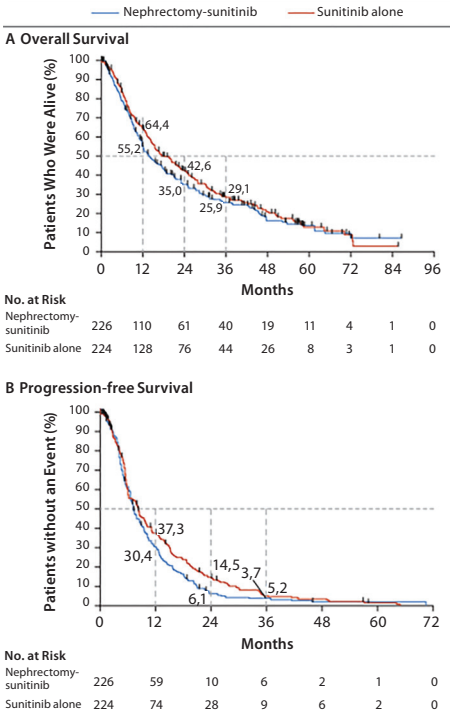
Sunitinib a cytoreduktivní nefrektomie v léčbě mRCC

Postavením CN a systémové léčby se zabývala studie CARMENA. Jednalo se o non–inferiorní randomizanou studii fáze III, která posuzovala u pacientů s mRCC okamžitou CN následovanou léčbou sunitinibem vs. léčbu sunitinibem samotným. Studie prokázala, že léčba samotným sunitinibem nebyla horší než CN následovaný sunitinibem s ohledem na OS (13). Studie zahrnovala 450 pacientů s metastatickým světlobuněčným RCC se středním a špatným rizikem podle MSKCC kritérií (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), z nichž 226 bylo randomizováno k okamžité CN, po které následovala léčba sunitinibem a 224 pacientů k léčbě sunitinibem. Pacienti v obou ramenech měli nádorovou zátěž 140 ml (medián) měřitelného onemocnění podle kritérií RECIST 1.1, z nichž 80 ml připadalo na primární nádor. Podrobná charakteristika souboru uvedena v tabulce 1. V ITT analýze po mediánu sledování 50,9 měsíců byl medián OS ve skupině po CN 13,9 měsíce oproti 18,4 měsícům ve skupině s léčbou sunitinibem samotným (HR 0,89; 95% CI: 0,71–1,10). Analýza OS a PFS souboru je uvedena na Obr. 1. U pacientů se středním rizikem MSKCC (n = 256)

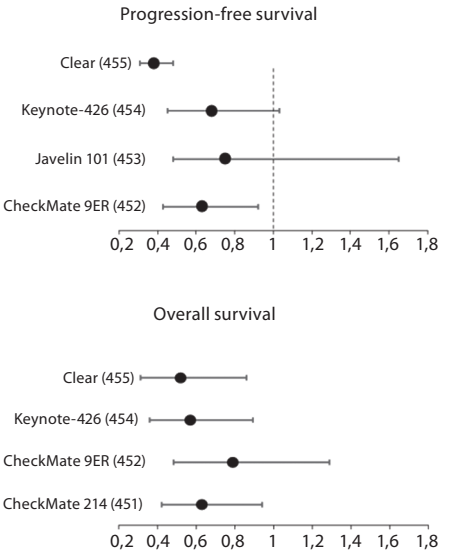
Tab. 1. *Charakteristika souboru pacientů ve studii CARMENA*

	Nefrektomie – Sunitinib (N = 226)	Sunitinib (N = 224)
Medián věku (rozpětí) – roky	63 (33–84)	62 (30–87)
MSKK kategorie rizika – n (%)		
Střední riziko	125 (55,6)	131 (58,5)
Vysoké riziko	100 (44,4)	93 (41,5)
Grade tumoru dle Fuhrmanové – n/celkem n (%)		
1–2	77/150 (51,3)	82/156 (52,6)
3–4	73/150 (48,7)	74/156 (
Stadium N – n/celkem n (%)		
N0	23/66 (34,8)	18/49 (36,7)
N1	13/66 (19,7)	6/49 (12,2)
N2	7/66 (10,6)	13/49 (26,5)
Nx	23/66 (34,8)	12/49 (24,5)
Medián velikosti primárního nádoru (rozpětí) – mm	88 (6–200)	86 (12–190)
Medián počtu metastických lokací (rozpětí)	2 (1–5)	2 (1–5)
Medián objemu tumoru (rozpětí) – mm	140 (23–399)	144 (39–313)
Lokalizace metastáz – n/celkem n (%)		
Plíce	172/217 (79,3)	1618221 (72,9)
Kosti	78/217 (35,9)	82/221 (37,1)
Lymfatické uzliny	76/217 (35,0)	86/221 (38,9)
Ostatní	78/217 (35,9)	90/221 (40,7)

Obr. 1. *Kaplan-Meierova křivka celkového přežití a přežití bez známek progrese v ITT populaci studie CARMENA. Svislá přerušovaná čára indikuje OS resp. PFS po jednom, dvou a třech letech. Vodorovná přerušovaná linie ukazuje medián*



Obr. 2. *Analýza podskupin pacientů s mRCC léčených kombinací IO+IO vs. sunitinib s ponechaným primárním nádorem. Forest plot se znázorněním HR (95% CI) pro kombinaci IO+IO vs. sunitinib*



byl medián OS 19,0 měsíců s CN a 23,4 měsíců se samotným sunitinibem (HR 0,92; 95% CI: 0,60–1,24) a pro MSKCC špatné riziko (n = 193) 10,2 měsíců, respektive 13,3 měsíců (HR 0,86; 95% CI: 0,62–1,17). Non-inferiorita byla také nalezena ve dvou analýzách, které zahrnovaly pacienty dle dokončeného protokolu v rameni CN, kteří buď nepodstoupili operaci (n = 16) nebo nedostali sunitinib (n = 40) a pacienty v rameni pouze se sunitinibem, kteří nedostali studovaný lék (n = 11). Medián PFS v ITT (intention-to-treat) populaci byl 7,2 měsíců s CN a 8,3 měsíců se samotným sunitinibem (HR 0,82; 95% CI: 0,67–1,00). Míra klinického přínosu, definovaná jako kontrola onemocnění po dvanácti týdnech, byla 36,6 % u CN a 47,9 % u samotného sunitinibu (p = 0,022). Je třeba poznamenat, že 38 pacientů v rameni se samotným sunitinibem vyžadovalo sekundární CN kvůli akutním symptomům nebo kvůli úplné nebo téměř úplné odpovědi. Medián doby od randomizace k sekundární CN byl 11,1 měsíců. Studie CARMENA je ale často kritizována pro pomalý nábor pacientů, až 17% cross-over v rámci ramen. Dále do studie nebyli zařazeni pacienti v dobré prognostické skupině.

Další randomizovanou studií, která hodnotila načasování CN a systémové léčby, byla studie SURTIME (14). Studie EORTC SURTIME prokázala, že sekvence CN a sunitinibu neovlivnila PFS (HR 0,88; 95% CI: 0,59–1,37, p = 0,569). V analýze sekundárního cíle byl však pozorován silný přínos OS ve prospěch přístupu s odloženou CN v populaci ITT s mediánem OS 32,4 (rozmezí 14,5–65,3) měsíců v rameni s odloženou CN oproti 15,0 (9,3–29,5) měsíců v bezprostřední větvi CN (HR 0,57; 95% CI: 0,34–0,95, p = 0,032). Zdá se, že přístup odložené CN selektuje pacienty s inherentní rezistencí k systémové léčbě (14). Studie měla řadu metodických chyb, a tak jsou její závěry v dnešní době považovány spíše za průzkumné. Obdobné poznatky zaznamenaly také studie jednoramenné fáze II (15, 16).

Navíc odložená CN a operace až po léčbě sunitinibem se zdají být bezpečné, což s jistou opatrností podporuje zjištění jediné dostupné randomizované studie. U pacientů se slabým výkonostním stavem nebo nízkým rizikem dle IMDC kritérií (International Metastatic RCC Database Consortium), malým primárním tumorem a vysokým metastatickým objemem a/nebo sarkomatoidním tumorem, se CN nedoporučuje (17). Tyto údaje potvrzuje také studie CARMENA a předoperační léčba cílená na VEGFR následovaná CN se zdá být přínosná (18).

Imunoterapie a postavení nefrektomie v léčbě mRCC

Od publikace výsledků studie CARMENA a SURTIME se doporučení pro léčbu první linie pro pacienty s ponechaným primárním nádorem změnila na kombinaci IO + IO. Terapie sunitinibem nebo monoterapiemi jinými VEGFR-TKI je vyhrazena pro ty, kteří netolerují kombinaci checkpoint inhibitory nebo nemají přístup k těmto lékům. Jasné důkazy, týkající se CN, nejsou pro kombinace checkpoint inhibitory k dispozici. Pokud vezmeme v úvahu registrační studie na léčbu checkpoint inhibitory, tak zde bylo až 30 % pacientů s primár-

ním metastatickým onemocněním, kteří byli léčeni s ponechaným primárním nádorem.

Studie **CheckMate 214** porovnávala ipilimumab plus nivolumab vs. sunitinib v léčbě metastatického RCC. V souboru bylo 187 z celkového počtu 847 pacientů (22 %) léčeno bez provedené nefrektomie. Analýza této podskupiny prokázala prodloužení OS ve skupině ipilimumab plus nivolumab (HR 0,63; 95 % CI: 0,42–0,94) (19).

Ve studii **Javelin 101** bylo kombinací axitinib plus avelumab vs. sunitinib léčeno bez provedené nefrektomie 179/886 (20,5 %) pacientů. Také analýza této podskupiny prokázala prodloužení PFS u skupiny léčených kombinací axitinib plus avelumab (HR 0,75; 95 % CI: 0,48–1,65) (20).

Studie **KEYNOTE-426** sledovala efektivitu kombinace axitinib plus pembrolizumab vs. sunitinib v léčbě metastatického RCC. Ve studii bylo 143/861 pacientů (16,6 %) léčeno bez CN. Primární systémová léčba vedla v této podskupině k prodloužení PFS (HR 0,68; 95 % CI: 0,45–1,03) a OS (HR 0,57; 95 % CI: 0,36–0,89) (21).

V recentně publikované studii **CheckMate 9ER** (kabozantinib plus nivolumab vs. sunitinib) bylo 196/651 (30,1 %) pacientů léčeno bez provedené nefrektomie. Skupina bez CN měla delší PFS (HR 0,63; 95% CI: 0,43–0,92), i OS (HR 0,79; 95% CI: 0,48–1,29) (22). Také předběžná data ze studie **CLEAR** (levantinib plus pembrolizumab vs. sunitinib) naznačují obdobné výsledky (23).

Analýzy podskupin výše uvedených studií naznačují lepší výsledky pro kombinaci ICI ve srovnání s monoterapií sunitinibem (Obr. 2). U pacientů s mRCC bez nutnosti okamžité medikamentózní léčby prokázal nedávný systematický přehled hodnotící účinky CN výhodu CN v OS (15).

Závěr

Výsledky studií CARMENA a SURTIME prokázaly, že pacienti, kteří vyžadují systémovou léčbu, profitují z okamžité medikamentózní léčby. Samotná léčba sunitinibem není horší ve srovnání s okamžitou CN následovanou sunitinibem u pacientů se středním a nízkým rizikem MSKCC, kteří vyžadují systémovou léčbu VEGFR-TKI. Odložená CN s předoperačním sunitinibem u pacientů se středním rizikem se světlobuněčným mRCC ukazuje přínos v prodloužení OS a selektuje pacienty s inherentní rezistencí k systémové léčbě. Nutno ale myslet při reprodukci závěrů studie CARMENA i na její častou kritiku.

Je doporučeno neprovádět okamžitou CN u pacientů se středním rizikem, kteří mají asymptomatický synchronní primární nádor a vyžadují systémovou léčbu. Cytoreduktivní nefrektomie u pacientů se současnou kompletní resekcí jedné metastázy nebo oligometastáz může zlepšit přežití a oddálit systémovou léčbu.

Průzkumné výsledky ze studií ukazují, že kombinace IO + IO nebo TKI + IO mají lepší účinek na primární nádor a metastázy ve srovnání se samotným sunitinibem. Pacienti s ponechaným primárním nádorem léčení kombinovanou terapií na bázi IO mají lepší PFS a OS v explorativních podskupinových analýzách ve srovnání s léčbou sunitinibem.

V souladu s údaji CARMENA a SURTIME to naznačuje, že pacienti s mRCC a skupiny IMDC se středním a špatným rizikem s primárním nádorem by měli být léčeni předem kombinacemi založenými na IO. U pacientů s klinickou odpovědí na kombinace založené na IO lze zvážit následnou CN.

Podle doporučení České onkologické společnosti by měla indikace cytoredukční nefrektomie být přísně individuální, lze ji zvážit u pacientů v dobrém výkonnostním stavu ECOG 0–1 (Eastern Cooperative Oncology Group) a bez masivního metastatického postižení.

LITERATURA

1. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2019;75(1):74-84.
2. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. Cancer. 2008;113(1):78-83.
3. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol. 2004;171(3):1071-1076.
4. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol. 1969;101(3):297-301.
5. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. J Urol. 2009;181(6):2430-2436; discussion 2436-7.
6. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med. 1997;157(21):2413-2446.
7. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Eur Urol. 2009;55(1):28-34.
8. Capitanio U, Becker F, Blute ML, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. Eur Urol. 2011;60(6):1212-1220.
9. Capitanio U, Suardi N, Matloob R, et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma (RCC). BJU Int. 2014;114(2):210-215.
10. Gershman B, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis. J Urol. 2018;199(5):1143-1148.
11. Whitson JM, Harris CR, Reese AC, et al. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. J Urol. 2011;185(5):1615-1620.
12. Bhindi B, Wallis CJD, Boorjian SA, et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2018;121(5):684-698.
13. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;379(5):417-427.
14. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019;5(2):164-170.
15. Bhindi B, Abel EJ, Albiges L, et al. Systematic Review of the Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Targeted Therapy Era and Beyond: An Individualized Approach to Metastatic Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2019;75(1):111-128.
16. Powles T, Blank C, Chowdhury S, et al. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. Eur Urol. 2011;60(3):448-454.
17. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol. 2014;66(4):704-710.
18. de Bruijn R, Wimalasingham A, Szabados B, et al. Deferred Cytoreductive Nephrectomy Following Presurgical Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-targeted Therapy in Patients with Primary Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Pooled Analysis of Prospective Trial Data. Eur Urol Oncol. 2020;3(2):168-173.
19. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;378(14):1277-1290.
20. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019;380(12):1103-1115.
21. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(12):1563-1573.
22. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(9):829-841.
23. Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al. Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) versus sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). Journal of Clinical Oncology. 2021;39(6_suppl):269-269.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.050

Cemiplimab: monoterapie a kombinační léčba NSCLC – analýza lokálně pokročilých stadií

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

Pacienti s neresekovatelným lokálně pokročilým NSCLC, kteří nejsou kandidáty na konkomitantní chemoradioterapii, byli často ze studií s imunoterapií vylučováni. Studie s cemiplimabem jsou výjimkou. Studie EMPOWER-Lung 1 (monoterapie cemiplimabem v první linii léčby) a EMPOWER-Lung 3 (cemiplimab v kombinaci s chemoterapií v první linii léčby) nebyly zaměřeny pouze na metastatické stadium, ale zařazovaly i výše uvedené pacienty.

Klíčová slova: NSCLC (nemalobuněčný plicní karcinom), lokálně pokročilé stadium, EMPOWER-Lung 1, EMPOWER-Lung 3, imunoterapie, cemiplimab.

Cemiplimab: monotherapy and combination therapy of NSCLC – analysis of locally advanced disease

Patients with unresectable locally advanced NSCLC who are not candidates for concurrent chemoradiation have been excluded from trials with immunotherapy. Trials with cemiplimab are exception. Trials EMPOWER-Lung 1 (first-line cemiplimab monotherapy) and EMPOWER-Lung 3 (first-line cemiplimab with chemotherapy) were not only focused on metastatic stage but also included patients mentioned above.

Key words: NSCLC (Non-Small-Cell Lung Cancer), locally advanced stage, EMPOWER-Lung 1, EMPOWER-Lung 3, immunotherapy, cemiplimab.

Úvod

U metastatického NSCLC (nemalobuněčného plicního karcinomu) je imunoterapie je standardně indikována již v první linii léčby. Lze vybírat hned z několika účinných látek a režimů.

Naproti tomu III. klinické stadium zahrnuje nehomogenní skupinu nemocných s lokálně pokročilým onemocněním a možnosti terapie se různí.

Ve stadiu IIIA přichází v úvahu i radikální resekce doplněná o neoadjuvantní či adjuvantní terapii.

Stadia IIIB a IIIC NSCLC čítají nemocné s inoperabilním lokálně pokročilým onemocněním. Standardem léčby je konkomitantní chemoradioterapie s kurativním cílem. V případě, že nádor vykazuje expresi PD-L1 ≥ 1 % a zároveň nedojde k progresi onemocnění po provedené chemoradiační léčbě, následuje konsolidační léčba durvalumabem po dobu 1 roku.

Konkomitatní chemoradioterapii nelze u všech nemocných indikovat. A právě tito pacienti byli často ze studií s imunoterapií v první linii vylučováni. Studie s cemiplimabem jsou v tomto ohledu naprostou výjimkou.

Studie EMPOWER-Lung 1 a EMPOWER-Lung 3 nebyly zaměřené pouze na metastatické stadium, ale zařazovaly i zmiňované pacienty s neresekovatelným lokálně pokročilým NSCLC, kteří nebyli kandidáty na definitivní konkomitantní chemoradioterapii. Na ELCC (Evropském kongresu pro nádory plic) 2023 byla prezentována explorační analýza podskupin nemocných s lokálně pokročilým onemocněním. Jednalo se o výsledky dlouhodobého sledování a článek se dále této analýze věnuje.

Studie EMPOWER-Lung 1 a EMPOWER-Lung 3 – analýza lokálně pokročilých stadií

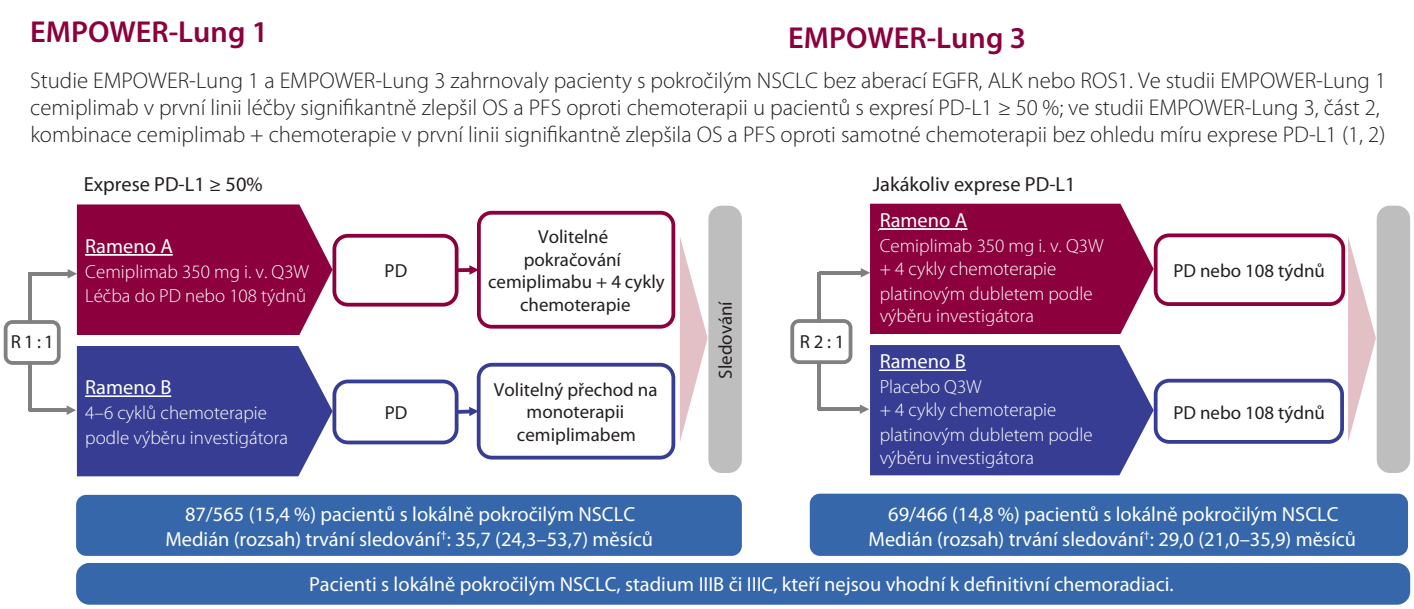
Cemiplimab je plně humánní monoklonální protilátka třídy imunoglobulinu G4 (IgG4). Váže se na receptor programované buněčné smrti 1 (PD-1) a blokuje jeho interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2. Svou účinnost u NSCLC prokázal ve studiích EMPOWER-Lung 1 (NCT03088540) a EMPOWER-Lung 3 (NCT03409614).

EMPOWER-Lung 1 byla randomizovaná, otevřená, multicentrická, globální studie fáze III. Hodnotila účinnost cemiplimabu v monoterapii oproti standardní chemoterapii u pacientů v 1. linii léčby pokročilého NSCLC s PD-L1 expresí na ≥ 50 % nádorových buňkách **(Obr. 1)**.

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

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):261-266
Článek přijat redakcí: 10. 8. 2023
Článek přijat k publikaci: 28. 8. 2023

Obr. 1. *Design studií EMPOWER-Lung 1 (vlevo) a EMPOWER-Lung 3 (vpravo)*



†Od randomizace do ukončení uzávěrky dat. ALK – anaplastická lymfomová kináza, EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor, IV – intravenózní, NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, OS – celkové přežití, PD – progrese onemocnění, PD-L1 – programmed cell death-ligand 1, PFS – přežití bez progrese, Q3W – každé 3 týdny, R – randomizovaný, ROS1 – c-ros onkogene 1

EMPOWER-Lung 3 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická, globální studie fáze III. Hodnotila účinnost cemiplimabu v kombinaci s chemoterapií platinovým dubletem oproti standardní chemoterapii platinovým dubletem u pacientů v 1. linii léčby pokročilého NSCLC nezávisle na výši PD-L1 exprese **(Obr. 1)**.

Do obou studií byli tedy zařazováni nemocní s diagnostikovaným skvamózním nebo neskvamózním pokročilým NSCLC (klinické stadium IIIB, IIIC nebo IV) bez prokázaných EGFR mutací, ALK translokací nebo ROS1 fúzí. V případě neresekovatelného lokálně pokročilého stadia (klinické stadium IIIB, IIIC) nesměl být dotyčný kandidátem na definitivní konkomitantní chemoradioterapii.

Ve studii EMPOWER-Lung 1 mělo 87 (tj. 15,4 %) z celkem 565 zařazených pacientů lokálně pokročilý NSCLC. Medián follow-up činil 35,7 měsíce. Studie EMPOWER-Lung 3 čítala 69 (tj. 14,8 %) pacientů s lokálně pokročilým NSCLC z celkem 466 zařazených a v průběžné analýze byl medián follow-up 29,0 měsíce. Výchozí charakteristiky byly v obou studiích podobné **(Tab. 1)**. Zajímavostí je, že vstup do studie EMPOWER-Lung 1 nebyl umožněn nekuřákům, kdežto studie EMPOWER-Lung 3 se již nekuřáci zúčastnit mohli.

Tab. 1. *Výchozí charakteristiky pacientů s lokálně pokročilým NSCLC ve studiích EMPOWER-Lung 1 a EMPOWER-Lung 3*

	EMPOWER-Lung 1			EMPOWER-Lung 3 část 2		
	Cemiplimab (n = 45)	Chemoterapie (n = 42)	Celkem (N = 87)	Cemiplimab + chemoterapie (n = 45)	Placebo + chemoterapie (n = 24)	Celkem (N = 69)
Věk, medián (rozsah), roky	63,0 (31–79)	63,5 (43–81)	63,0 (31–81)	62,0 (39–82)	63,0 (52–77)	62,0 (39–82)
≥ 65 let, n (%)	17 (37,8)	19 (45,2)	36 (41,4)	15 (33,3)	10 (41,7)	25 (36,2)
Muži, n (%)	41 (91,1)	34 (81,0)	75 (86,2)	37 (82,2)	20 (83,3)	57 (82,6)
ECOG PS, n (%)						
0	16 (35,6)	13 (31,0)	29 (33,3)	10 (22,2)	3 (12,5)	13 (18,8)
1	29 (64,4)	29 (69,0)	58 (43,7)	35 (77,8)	21 (87,5)	56 (81,2)
Stav kouření, n (%)						
Kuřák	22 (48,9)	16 (38,1)	38 (43,7)	28 (62,2)	13 (54,2)	41 (59,4)
Bývalý kuřák	23 (51,1)	26 (61,9)	49 (56,3)	11 (24,4)	8 (33,3)	19 (27,5)
Nekuřák	–	–	–	6 (13,3)	3 (12,5)	9 (13,0)
Histologie, n (%)						
Skvamózní	27 (60,0)	28 (66,7)	55 (63,2)	23 (51,1)	13 (54,2)	36 (52,2)
Neskvamózní	18 (40,0)	14 (33,3)	32 (36,8)	22 (48,9)	11 (45,8)	33 (47,8)
Hladina PD-L1 exprese, n (%)						
< 1%	–	–	–	15 (33,3)	7 (29,2)	22 (31,9)
1–49%	–	–	–	16 (35,6)	9 (37,5)	25 (36,2)
≥ 50%	45 (100)	42 (100)	87 (100)	14 (31,1)	8 (33,3)	22 (31,9)

ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group performance status, NSCLC – non-small cell lung cancer, PD-L1 – programmed cell death-ligand

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 **kombinaci** s chemoterapií na bázi platiny indikován v první linii léčby **dospělých pacientů s NSCLC** exprimujícím PD-L1 (u ≥ 1 % nádorových buněk) bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, 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 24. 3. 2023, www.sukl.cz

MAT-CZ-2300605-1.0-06/2023
Určeno pro odbornou veřejnost
SPC Libtayo je nedílnou součástí výstavního stánku

sanofi | REGENERON

LIBTAYO®
(cemiplimab)

Zkrácená informace o 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.

Název přípravku: LIBTAYO 350 mg koncentrát pro infuzní roztok.
Léčivá látka: 1 ml koncentrátu obsahuje cemiplimabu 50 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje cemiplimabu 350 mg v 7 ml. **Indikace: Spinocelulární karcinom:** 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. **Bazocelulární karcinom:** 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 jsou intolerantní k inhibitoru signální dráhy Hedgehog (HHI). **Nemalobuněčný karcinom plic:** 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 ROS1, kteří mají: lokálně pokročilý NSCLC nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo metastazující NSCLC. Přípravek LIBTAYO je v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny indikován v první linii léčby dospělých pacientů s NSCLC exprimujícím PD-L1 (u ≥ 1 % nádorových buněk) bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají: lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo metastazující NSCLC. **Karcinom děložního hrdla:** 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. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 350 mg cemiplimabu, podávaná každé 3 týdny (Q3W) formou intravenózní infuze po dobu 30 minut. Stejnou infuzní linkou se nesmí současně podávat jiné léčivé přípravky. Léčba může pokračovat až do progrese onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity. *Testování PD-L1 u pacientů s NSCLC:* K léčbě cemiplimabem v monoterapii mají být pacienti vybráni na základě testování nádorové exprese PD-L1 pomocí validovaného testu. Úpravy dávky: Snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být žádoucí odložení další dávky nebo přerušení podávání přípravku. Doporučené úpravy léčby nežádoucích účinků jsou uvedeny v SPC. *Zvláštní populace: Pediatrická populace:* Bezpečnost a účinnost přípravku LIBTAYO u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné informace. *Starší pacienti:* U starších pacientů není doporučena úprava dávkování. Expozice cemiplimabu je podobná ve všech věkových skupinách. Údaje o pacientech starších ≥ 75 let léčených monoterapií cemiplimabem jsou omezené. *Porucha funkce ledvin:* U pacientů s poruchou funkce ledvin není doporučena úprava dávkování přípravku LIBTAYO. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici jen velmi omezené údaje. *Porucha funkce jater:* U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl přípravek LIBTAYO studován. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití**: Sledovatelnost: pro zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků, má být přehledně zaznamenán název podaného přípravku a číslo šarže. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky: U cemiplimabu byly pozorovány závažné a fatální imunitně zprostředkované nežádoucí účinky. Tyto imunitně zprostředkované nežádoucí účinky mohou postihnout jakýkoliv orgánový systém. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se mohou projevit kdykoliv během léčby cemiplimabem; nicméně imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se mohou objevit až po ukončení léčby cemiplimabem. U pacientů léčených cemiplimabem nebo jinými inhibitory PD-1/PD-L1 se mohou současně vyskytnout imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující více než jeden orgánový systém, jako myozitida a myokarditida nebo myasthenia gravis. U ostatních inhibitorů PD-1/PD-L1 byla hlášena neinfekční cystitida. Sledujte u pacientů známky a příznaky imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků**.** Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se mají zvládnout úpravou léčby cemiplimabem, hormonální substituční terapií (je-li klinicky indikována) a kortikosteroidy. Při podezření na imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se mají pacientovi provést odpovídající vyšetření k potvrzení imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a k vyloučení dalších možných příčin, včetně infekce. V závislosti na závažnosti nežádoucího účinku má být další dávka cemiplimabu odložena nebo má být léčba trvale ukončena. Přehled imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků je uveden v SPC. Reakce spojené s podáním infuze: Cemiplimab může způsobit těžké nebo život ohrožující reakce spojené s podáním infuze. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky reakcí spojených s podáním infuze a mají být léčeny úpravou terapie cemiplimabem a kortikosteroidy. V případě lehkých nebo středně těžkých reakcí spojených s podáním infuze má být podávání cemiplimabu přerušeno nebo se má snížit rychlost infuze. U těžkých (stupeň 3) nebo život ohrožujících (stupeň 4) reakcí má být infuze zastavena a léčba cemiplimabem má být trvale ukončena. Pacienti vyřazení z klinických studií: Pacienti, kteří měli aktivní infekce nebo byli imunokompromitovaní, měli autoimunitní onemocnění v anamnéze, stav výkonnosti ECOG (PS) ≥2 nebo intersticiální plicní onemocnění v anamnéze, nebyli do studie zařazeni. Vzhledem k chybějícím údajům má být u této populace pacientů cemiplimab používán s opatrností po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika pro pacienta. **Karta pacienta:** Všichni lékaři předepisující přípravek LIBTAYO se musí seznámit s edukačními materiály a informovat pacienty o Kartě pacienta, která vysvětluje, co mají dělat v případě, že se u nich objeví jakýkoliv příznak imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a reakcí spojených s podáním infuze. Každý pacient obdrží od svého lékaře Kartu pacienta. **Interakce**: S cemiplimabem nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie (PK) lékových interakcí. Před zahájením léčby cemiplimabem je třeba se vyhnout použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti cemiplimabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby cemiplimabem k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby cemiplimabem a nejméně 4 měsíce po poslední dávce cemiplimabu používat účinnou antikoncepci. S cemiplimabem nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv na reprodukci zvířat. Údaje o podávání cemiplimabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly, že inhibice cesty PD-1/PD-L1 může vést ke zvýšenému riziku imunitně zprostředkovaného odmítnutí vyvíjejícího se plodu s následkem jeho úmrtí. Cemiplimab je IgG4, který prochází placentární bariérou, a proto potenciálně může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Podávání cemiplimabu se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřeváží možné riziko. Není známo, zda se cemiplimab vylučuje do lidského mateřského mléka, riziko pro kojeného novorozence/kojence proto nelze vyloučit. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Cemiplimab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po léčbě cemiplimabem byla hlášena únava. **Nežádoucí účinky:** ***Velmi časté:*** průjem, vyrážka, pruritus, únava, infekce horních cest dýchacích, anémie, nauzea, zácpa, kašel; snížená chuť k jídlu, muskuloskeletální bolest, bolest břicha ***Časté:*** reakce spojená s podáním infuze, hypotyreóza, hypertyreóza, pneumonitida, stomatitida, artralgie, hepatitida, nefritida, dyspnoe, infekce močových cest, bolest hlavy, periferní neuropatie, hypertenze, zvracení, kolitida, pyrexia, aktinická keratóza, edém. U pacientů léčených inhibitory PD-1 byla hlášena rejekce transplantovaného solidního orgánu. Léčba cemiplimabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce. U těchto pacientů je nutné zvážit přínos léčby cemiplimabem oproti riziku možné orgánové rejekce. U pacientů léčených jinými inhibitory PD-1/PD-L1 byly po uvedení přípravku na trh hlášeny v souvislosti s alogenní transplantací hematopoetických kmenových buněk případy reakce štěpu proti hostiteli**.** V souvislosti s léčbou cemiplimabem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). V případě známek a příznaků SJS nebo TEN je třeba odeslat pacienta k vyšetření a terapii na specializované oddělení a upravit pacientovi léčbu. **Předávkování:** V případě předávkování mají být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a zahájena příslušná symptomatická léčba. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** *Neotevřená injekční lahvička*: Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. *Po otevření:* Po otevření se léčivý přípravek musí ihned naředit a použít pro infuzi. **Balení:** Přípravek LIBTAYO se dodává v 10 ml čiré injekční lahvičce ze skla třídy 1, s šedou chlorbutylovou zátkou FluroTec a těsnícím uzávěrem s odtrhovacím víčkem. Krabička obsahuje 1 injekční lahvičku. **Registrační čísla:** EU/1/19/1376/001 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), One Warrington Place Dublin 2, D02 HH27, Irsko. **Datum poslední revize textu:** 24.03.2023
Přípravek je vydáván na lékařský předpis a indikace CSCC je plně hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úhrada u indikací BCC, NSCLC a karcinomu děložního hrdla dosud nebyla stanovena. Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku. Další informace jsou k dispozici na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, nebo na www.sanofi.cz.

1. SPC Libtayo, datum revize textu 24. 3. 2023, www.sukl.cz

MAT-CZ-2300605-1.0-06/2023
Určeno pro odbornou veřejnost
SPC Libtayo je nedílnou součástí výstavního stánku

sanofi | REGENERON

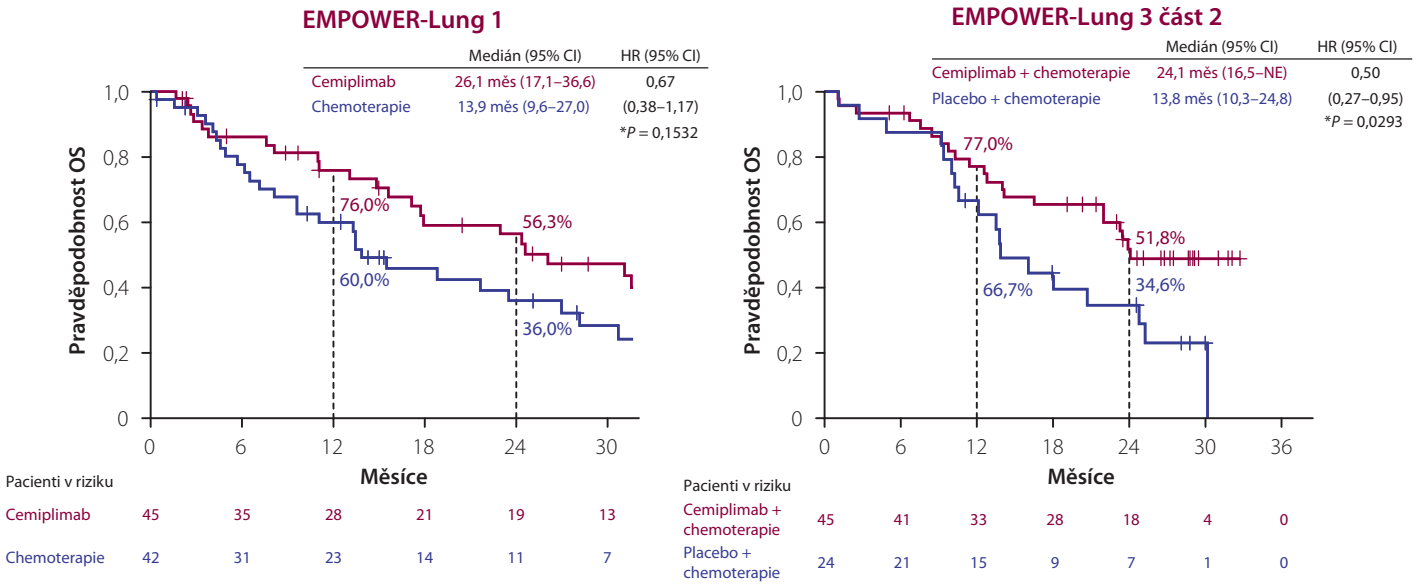
Při léčbě cemiplimabem v monoterapii nebo cemiplimabem v kombinaci s chemoterapií bylo oproti chemoterapii dosaženo prodloužení OS (celkového přežití), PFS (přežití bez progrese), ORR (míry objektivní odpovědi) a DOR (doby trvání odpovědi).

Ve studii EMPOWER-Lung 1 činil medián OS 26,1 měsíce při terapii cemiplimabem v monoterapii vs. 13,9 měsíce při chemoterapii [stratifikovaný HR (poměr rizik) = 0,67; (95% CI: 0,38–1,17), P = 0,1532] **(Obr. 2)**. Medián PFS byl 8,1 měsíce na cemiplimabu vs. 6,2 měsíce na chemoterapii [stratifikovaný HR = 0,56; (95% CI: 0,34–0,95), P = 0,0286] **(Obr. 3)**. Co se týče dalších parametrů, ve studii EMPOWER-Lung 1 byla zaznamenána ORR 48,9% při léčbě cemiplimabem vs. 31 % při léčbě chemoterapií a medián DOR byl 18,8 měsíce na cemiplimabu vs. 6,2 měsíce na chemoterapii.

Ve studii EMPOWER-Lung 3 dosáhl medián OS 24,1 měsíce při léčbě cemiplimabem v kombinaci s chemoterapií vs. 13,8 měsíce při chemoterapii [stratifikovaný HR = 0,50; (95% CI: 0,27–0,95), P = 0,0293] **(Obr. 2)**. Medián PFS činil 12,5 měsíce na cemiplimabu s chemoterapií vs. 6,2 měsíce na chemoterapii [stratifikovaný HR = 0,34; (95% CI: 0,19–0,61), P = 0,0002] **(Obr. 3)**. ORR byla 57,8% při léčbě cemiplimabem s chemoterapií vs. 29,2% při léčbě chemoterapií a medián DOR byl 27,8 měsíce na cemiplimabu s chemoterapií vs. 4,2 měsíce na chemoterapii.

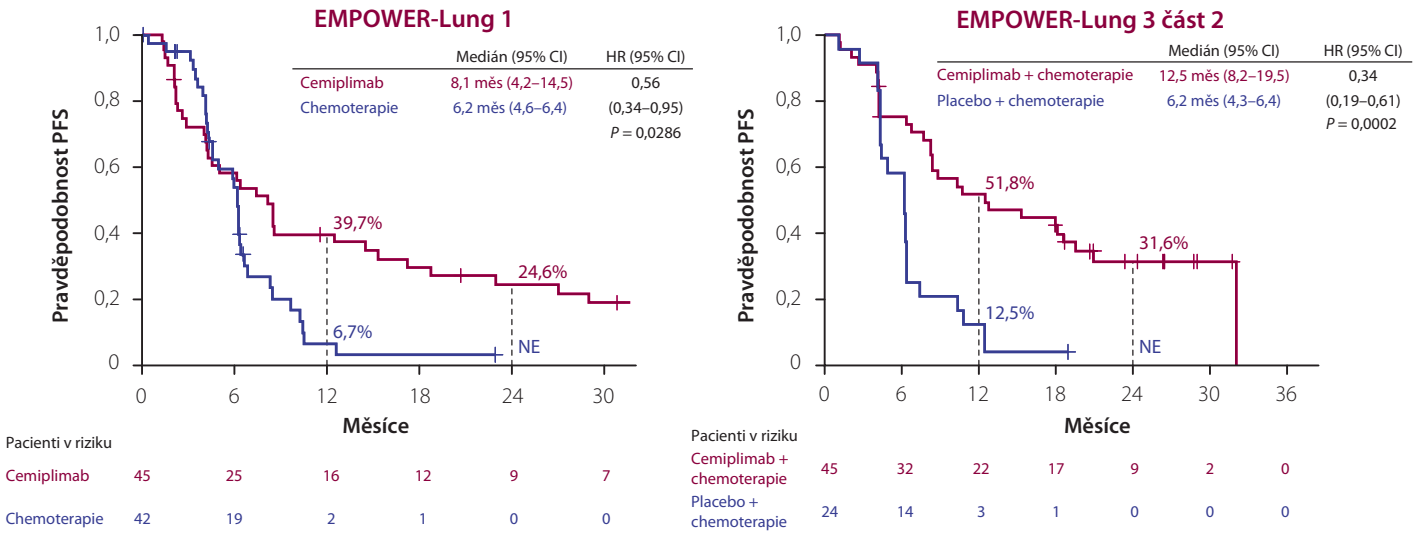
Bezpečnostní profil cemiplimabu v monoterapii a cemiplimabu v kombinaci s chemoterapií byl příznivý a obdobný jako v celkové populaci ve studii.

Obr. 2. *OS u pacientů s lokálně pokročilým NSCLC ve studiích EMPOWER-Lung 1 (vlevo) a EMPOWER-Lung 3 (vpravo)*



**Nominální P-hodnota. †Od randomizace do doby uzávěrky dat. CI – konfidenční interval, HR – poměr rizik, měs – měsíce, NE – nehodnotitelné, NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, OS – celkové přežití*

Obr. 3. *PFS u pacientů s lokálně pokročilým NSCLC ve studiích EMPOWER-Lung 1 (vlevo) a EMPOWER-Lung 3 (vpravo)*



†Od randomizace do doby uzávěrky dat. CI – konfidenční interval, HR – poměr rizik, měs – měsíce, NE – nehodnotitelné, NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, PFS – přežití bez progrese

Závěr

Cemiplimab je v monoterapii indikován v první linii léčby dospělých pacientů s NSCLC exprimujícím PD-L1 (u ≥ 50 % nádorových buněk), bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci nebo trpí metastazujícím NSCLC. V kombinaci s chemoterapií na bázi platiny je cemiplimab indikován v první linii léčby dospělých pacientů s NSCLC exprimujícím PD-L1 (u ≥ 1 % nádorových buněk) bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci nebo jim byl diagnostikován metastazující NSCLC. V indikaci u lokálně pokročilého NSCLC je cemiplimab unikátní a výsledky dlouhodobého sledování ve studiích EMPOWER-Lung 1 a EMPOWER-Lung 3 účinnost a bezpečnost cemiplimabu potvrzují. Cemiplimab tak může řešit dosud neuspokojené léčebné potřeby pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým NSCLC, kteří nejsou kandidáty na definitivní konkomitantní chemoradioterapii.

LITERATURA

1. ESMO guidelines for lung and chest tumours, dostupné z: www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations2.
2. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(20):1919-1929.
3. 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.
4. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. Nat Med. 2022;28(11):2374-2380.
5. Kalinka E, Bondarenko I, Gogishvili M, et al. 114M0 First-line cemiplimab for locally advanced non-small cell lung cancer: Updated subgroup analyses from EMPOWER-Lung 1 and EMPOWER-Lung 3. Journal of Thoracic Oncology. 2023;18:S106. 10.1016/S1556-0864(23)00369-6.
6. European Medicines Agency. LIBTAYO: Summary of product characteristics, 2023 [online]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_en.pdf.



https://doi.org/10.36290/xon.2023.051

Konsolidační léčba brentuximab vedotinem u pacientů s relabujícím/refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem po provedení autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk v České republice

Jozef Michalka[1], Zdeněk Král[1], Jana Marková[2], Ľubica Gahérová[2], Mária Maco[2], Vít Procházka[3], Andrea Janíková[1], Jan Kořen[4], Alice Sýkorová[5], Pavla Štěpánková[5], Kateřina Steinerová[6], Lekaa Mohammad[6], Juraj Ďuraš[7], Barbora Velacková[8], Tomáš Doležal[8], Kateřina Benešová[4], Marie Lukášová[3], Heidi Móciková[2]

[1]Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně
[2]Interní hematologická klinika III. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha
[3]Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc
[4]I. interní klinika – hematologie, I. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha
[5]IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové
[6]Hematoonkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň
[7]Klinika hematoonkologie Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava
[8]Value Outcomes, Prague

Výsledky klinické studie AETHERA ukázaly, že konsolidační terapie brentuximab vedotinem po vysokodávkované chemoterapii a provedení autologní transplantace kmenových hematopoetických buněk signifikantně prodlužuje přežití bez progrese u pacientů s klasickým Hodgkinovým lymfomem. V této multicentrické retrospektivní analýze sedmi hematologických center České republiky jsme analyzovali klinická data z reálné klinické praxe a výsledky léčby u 39 pacientů léčených konsolidační terapií brentuximab vedotinem od ledna 2015 do prosince 2021. Brentuximab vedotin nebyl nemocným podáván v předchozí léčbě lymfomu a pacienti měli nejméně jeden definovaný rizikový faktor pro další relaps. Medián podaných cyklů brentuximab vedotinu byl 8 (1–16), 82 % pacientů dosáhlo během léčby kompletní remise. Medián sledování byl 28 měsíců, dvouleté přežití bez progrese bylo 66,2 % (95% CI 0,52–0,85) a dvouleté celkové přežití 95 % (95% CI 0,82–1,00). Nejčastějším důvodem ukončení léčby bylo kompletní podání 16 léčebných cyklů (20,5 %), relaps/progrese lymfomu (15,4 %) a stejně tak rozvoj symptomatické periferní neuropatie, která byla v různém stupni závažnosti pozorována u 38,5 % pacientů. Naše data potvrzují deklarovanou účinnost a bezpečnost konsolidační terapie brentuximab vedotinem v reálné klinické praxi.

Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, autologní transplantace, konsolidační léčba, brentuximab vedotin.

Brentuximab vedotin consolidation therapy after autologous stem cell transplantation in relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma patients in the Czech Republic

The results from the clinical trial AETHERA showed that consolidation therapy with brentuximab vedotin after high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation increases progression free survival in high-risk patients with relapsed/

MUDr. Jozef Michalka
Interní hematologická a onkologická klinika Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně
michalka.jozef@fnbrno.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):267-272
Článek přijat redakcí: 22. 5. 2023
Článek přijat k publikaci: 13. 7. 2023

refractory classic Hodgkin lymphoma. In this multicenter retrospective analysis from seven hematological centers in the Czech republic we have analysed real-life data of 39 patients treated between January 2015 and December 2021. Brentuximab vedotin was not administered in the previous treatment and the patients were at increased risk of subsequent lymphoma relapse with at least one defined risk factor. The median cycles of brentuximab vedotin administered was 8 (1–16), 82 % of the patients achieved complete remission during the treatment. The median follow-up was 28 months, the 2-year progression-free survival and overal survival were 66,2 % (95 % CI 0,52–0,85) and 95 % (95 % CI 0,82–1,00), respectively. The most common reason for treatment discontinuation was completion of 16 cycles administered (20,5 %) relapse/progression of the lymphoma (15,4 %) and symptomatic peripheral neuropathy as well, that was observed in various severity grades in 38,5 % patients overall. Our data have confirmed efficacy and safety of brentuximab vedotin consolidation therapy in the real-life clinical practice.

Key words: Hodgkin lymphoma, autologous transplantation, consolidation therapy, brentuximab vedotin.

Úvod

Až 90 % nemocných s klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL) může být vyléčeno pomocí účinné kombinované léčby první linie založené na chemoterapii a radioterapii, závisí ale i na věku pacientů a pokročilosti onemocnění (1). V případě relapsu nebo refrakterity na režim první linie jsou mladší pacienti (obvykle do 65 let), kteří jsou schopni intenzivní léčby, léčeni některým ze záchranných chemoterapeutických režimů obsahujícím deriváty platiny a/nebo gemcitabinu a jsou směřováni k podání vysokodávkované (HD) chemoterapie s provedením autologní transplantace kmenových hematopoetických buněk (ASCT) s očekávaným 5letým přežitím bez progrese kolem 50 % (2). Jejich prognózu však může ještě zlepšit následné podávání brentuximab vedotinu (BV), který je jedním z mála inovativních léčiv, která se uplatnila v běžné klinické praxi v léčbě nemocných s cHL. Brentuximab vedotin je konjugát monoklonální protilátky anti CD30 s léčivem monometylauristatinem E (MMAE). Po nitrožilním podání se BV naváže na povrchový antigen CD30 nádorových buněk, dojde k jeho endocytóze a intracelulárnímu uvolnění MMAE, které způsobí disrupci mikrotubulární sítě a buněčnou smrt. Dávkování BV je 1,8 mg/kg každé 3 týdny do maximálního počtu 16 cyklů, maximální doporučená jednotlivá dávka je 180 mg (3). Nádorové buňky u cHL silně exprimují CD30 antigen, a proto se u těchto nemocných může BV efektivně využívat i v jiných léčebných schématech (3). Limitací poměrně širokého léčebného využití je však stávající systém úhrad z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro úplnost uvádíme výčet aktuálních indikací pro cHL podle souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC):

1) Léčba dospělých pacientů s CD30 pozitivním cHL při zvýšeném riziku relapsu nebo progrese po ASCT.
2) Léčba relapsu/refrakterního cHL po provedení ASCT.
3) Léčba relapsu/refrakterního cHL po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost.
4) Léčba dospělých pacientů s dosud neléčeným cHL stadia IV v kombinaci s doxorubicinem, vinblastinem a dakarbazinem (AVD).

Indikace primární konsolidační terapie BV po ASCT je podložena výsledky randomizované multicentrické studie fáze III AETHERA s pacienty ve zvýšeném riziku dalšího relapsu (4). Jedná se o nemocné, kteří mají minimálně dva z těchto rizikových faktorů:

1) nemocní s časným relapsem do 12 měsíců od ukončení předchozí terapie nebo nemocní refrakterní vůči první linii léčby,
2) nejlepší léčebnou odpovědí na poslední záchrannou terapii byla parciální remise (PR) nebo stabilizace onemocnění (SD),
3) přítomnost extranodálního postižení u relapsu před ASCT,
4) přítomnost B-symptomů u relapsu před ASCT,
5) podání dvou nebo více předchozích linií záchranné léčby.

Aktualizované výsledky studie AETHERA po pěti letech sledování ukazují, že přežití bez progrese (PFS) je u pacientů v rameni s brentuximab vedotinem signifikantně lepší ve srovnání s placebem; 5leté PFS 59 %, resp. 43 %, rozdíl v celkovém přežití (OS) nebyl signifikantní (5). Na základě dalších retrospektivně analyzovaných pacientských souborů pak bylo publikováno několik dalších studií, které vesměs potvrdily očekávaný benefit této léčby v běžné klinické praxi. Soubory nemocných nebyly jednotné, lišily se zastoupením tzv. „high-risk" pacientů, i předchozí absolvovanou léčbou, a to včetně podávání brentuximab vedotinu v záchranné léčbě ještě před provedením ASCT.

Přehled dat získaných z reálné praxe s komentáři

Akay et al. publikovali výsledky BV konsolidační terapie po ASCT u 75 pacientů, kteří měli alespoň 1 rizikový faktor pro další relaps. Sedmnáct pacientů (23 %) dostávalo BV už v rámci záchranné léčby. Plný počet 16 cyklů absolvovalo 56 % pacientů, 8 nemocných zemřelo během doby sledování (folow up, FU) na progresi lymfomu, 2 zemřeli na infekční komplikace. Dvouleté PFS a OS bylo 68 %, resp. 88 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky (AE) byly neutropenie (27 %) a periferní neuropatie (21 %), závažné AE (st. III a IV) byly popsány u celkem 21 % pacientů. Ukončení podávání BV kvůli AE bylo u 12 pacientů (16 %) (6).

Massaro a kol. prezentovali výsledky léčby 105 pacientů, 84 % bylo vysoce rizikových pro další relaps, 42 nemocných (40 %) mělo v předchozí léčbě BV. Tříleté PFS a OS bylo 63 % resp. 86 %. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla, podle očekávaní, periferní neuropatie (12 %) (7).

Ještě lepší výsledky z reálné praxe byly zaznamenány v práci Marouf et al. z retrospektivní analýzy dat u 115 pacientů, z nichž 95 % bylo ve vysokém riziku dalšího relapsu a až 81 z nich (70 %) bylo předléčených BV v rámci záchranné léčby. Poměrně častý byl výskyt periferní neuropatie (43 %). Dvouleté



Adcetris 50 mg - Zkrácené informace o léčivém přípravku

Název: ADCETRIS 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje brentuximabum vedotinum 50 mg. Po rekonstituci jeden ml obsahuje 5 mg brentuximabu vedotinu. **Indikace:*** ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) stadia IV v kombinaci s doxorubicinem, vinblastinem a dakarbazinem (AVD). ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s CD30+ HL při zvýšeném riziku relapsu nebo progrese po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL): 1. po ASCT nebo; 2. po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost. ADCETRIS v kombinaci s cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (CHP) je indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčeným systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL). ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním sALCL. ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s CD30+ kožním T-buněčným lymfomem (CTCL) po nejméně jedné předchozí systémové terapii. **Dávkování a způsob podání:*** *Dosud neléčený HL:* Doporučená dávka v kombinaci s chemoterapií (AVD) je 1,2 mg/kg podávaných IV infuzí trvající 30 minut v 1. a 15. den každého 28denního cyklu po dobu 6 cyklů. *HL při zvýšeném riziku relapsu nebo progrese:* Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí trvající 30 minut každé 3 týdny. Léčba přípravkem ADCETRIS by měla být zahájena po zotavení z ASCT na základě posouzení klinického stavu. Těmto pacientům by mělo být podáno až 16 cyklů. *Relabující nebo refrakterní HL:* Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí, trvající 30 minut každé 3 týdny. Doporučená počáteční dávka pro opakovanou léčbu pacientů, kteří v minulosti reagovali na léčbu přípravkem ADCETRIS, je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí trvající 30 minut každé 3 týdny. Léčba má pokračovat až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti, u kterých se dosáhne stabilizace onemocnění nebo lepšího výsledku, má být podáno minimálně 8 cyklů a maximálně až 16 cyklů. *Dosud neléčený sALCL:* Doporučená dávka v kombinaci s chemoterapií (CHP) je 1,8 mg/kg podávaná intravenózní infuzí během 30 minut každé 3 týdny po dobu 6 až 8 cyklů. *Relabující nebo refrakterní sALCL:* Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí trvající 30 minut každé 3 týdny. Léčba má pokračovat až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacientům, u kterých se dosáhne stabilizace onemocnění nebo lepšího výsledku, má být podáno minimálně 8 cyklů a maximálně až 16 cyklů. *CTCL:* Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí trvající 30 minut každé 3 týdny. Pacientům s CTCL má být podáno až 16 cyklů. Obecné: Pokud se během léčby vyskytne neutropenie anebo dojde k výskytu nebo ke zhoršení periferní senzorické či motorické neuropatie, má se postupovat dle dávkovacích schémat v SPC. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je třeba pečlivě sledovat případné nežádoucí účinky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kombinované použití bleomycinu a přípravku ADCETRIS vyvolává plicní toxicitu. **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených přípravkem ADCETRIS může dojít k reaktivaci JC viru (John Cunningham virus, JCV) vedoucí k progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) a úmrtí, z toho důvodu je třeba pacienty pečlivě sledovat. Při léčbě přípravkem ADCETRIS byla pozorována akutní pankreatitida s fatálními následky. Byly hlášeny případy pulmonální toxicity u pacientů užívajících přípravek ADCETRIS včetně pneumonitidy, intersticiálního plicního onemocnění a syndromu akutní respirační tísně (ARDS), některé s fatálními následky. U pacientů léčených přípravkem ADCETRIS byly hlášeny závažné infekce, jako např. pneumonie, stafylokoková bakteriémie, sepse/septický šok (včetně fatálních dopadů), herpes zoster, reaktivace cytomegaloviru (CMV) a oportunní infekce, jako např. pneumonie vyvolaná Pneumocystis jiroveci a orální kandidóza. U pacientů léčených přípravkem ADCETRIS byly hlášeny gastrointestinální (GI) komplikace včetně střevní obstrukce, ileu, enterokolitidy, neutropenické kolitidy, eroze, vředu, perforace a krvácení, některé s fatálními následky. U pacientů užívajících přípravek ADCETRIS byla hlášena hepatotoxicita v podobě zvýšené hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Vyskytly se také vážné případy jaterní toxicity včetně fatálních následků. Byly hlášeny okamžité i opožděné reakce související s infuzí (IRR), jakož i anafylaktické reakce. Pacienty je třeba během infuze i po ní pečlivě sledovat. U přípravku ADCETRIS byl hlášen syndrom nádorového rozpadu (TLS). Léčba přípravkem ADCETRIS může způsobit periferní neuropatii, a to jak senzorickou, tak motorickou. Při podávání přípravku ADCETRIS se může vyskytnout anémie 3. nebo 4. stupně, trombocytopenie a protrahovaná (≥1 týden) neutropenie 3. nebo 4. stupně. Při léčbě přípravkem ADCETRIS byla hlášena febrilní neutropenie, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Hyperglykemie byla během klinických hodnocení hlášena u pacientů se zvýšeným BMI s DM v anamnéze nebo bez něj. **Lékové interakce:** Současné podávání brentuximab vedotinu s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A4 a P-gp, zvyšovalo expozici antimikrotubulové látce MMAE o přibližně 73 % a neměnilo plazmatickou expozici brentuximab vedotinu. Proto může současné podávání brentuximab vedotinu a silných inhibitorů CYP3A4 a P-gp zvýšit incidenci neutropenie. Současné podávání brentuximab vedotinu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4, neměnilo plazmatickou expozici brentuximab vedotinu, avšak snižovalo expozici MMAE. Sérové a plazmatické farmakokinetické charakteristiky ADC, respektive MMAE, po podání brentuximab vedotinu v kombinaci s AVD byly podobné jako u monoterapie. Současné podávání brentuximab vedotinu neměnilo plazmatickou expozici AVD. **Nežádoucí účinky:*** Nežádoucí účinky přípravku ADCETRIS podle preferovaných termínů databáze MedDRA – monoterapie a/nebo kombinovaná terapie: Velmi časté a časté: infekce, infekce horních cest dýchacích, herpes zoster, pneumonie, herpex simplex, orální kandidóza, sepse/septický šok, neutropenie, anémie, febrilní neutropenie, trombocytopénie, snížená chuť k jídlu, hyperglykémie, periferní senzorická a motorická neuropatie, závratě, kašel, dyspnoe, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, stomatitida, akutní pankreatitida, zvýšení hladiny ALT/AST, vyrážka, pruritus, alopecie, myalgie, artralgie, kostní bolest, bolest zad, únava, pyrexie, reakce související s infuzí, zimnice, snížení tělesné hmotnosti. Ostatní nežádoucí účinky – viz. SPC. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v původním balení, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharma A/S, Delta park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Dánsko. medinfoEMEA@takeda.com. **Registrační číslo:** EU/1/12/794/001. **Datum poslední revize:** 11/2022.

*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku

Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Způsob úhrady se může lišit dle jednotlivých indikačních omezení. Přesné informace o úhradě z veřejného zdravotního pojištění jsou uvedeny na www.sukl.cz. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním přípravku 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.

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Škrétova 490/12, 120 00 Praha 2-Vinohrady, Česká republika
telefon: +420 234 722 722 | e-mail: info-cz@takeda.com | www.takeda.cz

C-APROM/CZ/ADCE/0097 | Datum přípravy: 9/2023

Takeda | ONCOLOGY

PFS a OS bylo 75 %, resp. 96 %. Dalším důležitým výstupem této analýzy bylo zjištění, že dosažení kompletní metabolické remise (mCR) před provedením ASCT signifikantně zlepšuje i výsledky OS. Pre-transplantační hodnocení PET/CT bylo u 91 % pac. revidováno centrálně a v 82,4 % případů hodnoceno jako negativní (Deauville skóre 1–3), výrazné zastoupení pac. s mCR před ASCT pravděpodobně nejvíc ovlivnilo výsledky PFS a OS (8).

Nejnovější retrospektivní analýza Martinez a kol. u 156 pac. s cHL vysokého rizika rovněž zdůrazňuje prognostický význam dosažení mCR před ASCT. U 36,5 % byl BV součástí záchranné léčby před ASCT, 62 pac. (39,7 %) dostávalo BV v rámci konsolidace po transplantaci, 94 pac. (60,3 %) zůstalo po ASCT ve sledování bez BV. Konsolidace BV signifikantně zlepšila výsledky PFS u PET pozitivních pac. před ASCT, 3leté PFS bylo 72,2 % vs. 43 % (p = 0,05) bez BV konsolidace a potvrdila benefit u PET negativních pacientů před ASCT s 3letým PFS 88,8 % vs. 75,2 % (p = 0,09) bez BV konsolidace. Bez ohledu na použití BV v záchranné léčbě měli pacienti s BV konsolidací signifikantně lepší výsledky 3letého PFS než pac. bez BV konsolidace (81,2 % vs. 61,2 %; p = 0,003) (9).

Pacienti a metody

V sedmi hematologických centrech České republiky jsme retrospektivně analyzovali data u 39 pacientů léčených od ledna 2015 do prosince 2021. Primárním cílem bylo vyhodnocení základních parametrů přežití (PFS a OS) doplněno o statistickou analýzu základních charakteristik nemocných a vyhodnocení toxicity konsolidační léčby BV. Jednalo se o pacienty s cHL léčené HD chemoterapií a ASCT v prvním relapsu lymfomu, kteří měli alespoň jeden rizikový faktor pro další relaps a v předchozím průběhu léčby nedostávali BV. Dávkování BV bylo standardní – 1,8 mg/kg každé 3 týdny – do celkového počtu maximálně 16 cyklů. Hodnocení léčebné odpovědi pomocí PET/CT bylo prováděno dle revidovaných kritérií z r. 2014 (Lugano klasifikace) (10). Toxicita byla hodnocena dle kritérií CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) verze 5.0 (11). Analýza přežití byla vypočítána pomocí metodiky dle Kaplana-Meiera, bodové odhady byly doplněny 95% intervalem spolehlivosti. Doba do progrese (PFS) byla vypočítána jako doba ode dne 0 transplantace do data relapsu/progrese. Pokud u tato událost nenastala, byla uvedena doba do data poslední návštěvy (FU). Takoví pacienti jsou při zobrazení Kaplan-Meierovy křivky cenzorovaní (Graf 1). Celkové přežití (OS) bylo definováno jako doba ode dne 0 ASCT do data úmrtí pacienta. Všechny statistické testy byly spočteny na hladině významnosti α = 0,05.

Výsledky

Z 39 pacientů bylo 19 mužů a 20 žen, medián věku v době zahájení BV konsolidace byl 37 let (19–65). Nejčastějšími histologickými subtypy cHL byly nodulární skleróza (69 %) a smíšená buněčnost (21 %). Až v 80 % případů se jednalo o nemocné s pokročilým stadiem lymfomu v době stanovení diagnózy. V rámci první linie léčby byl u 59 % pacientů podáván intenzivnější režim eskalovaný BEACOPP. Časný relaps (do 12 měsíců) nebo refrakterita na režim první linie byla rizikovým faktorem u 69 % pacientů. V 31 % případů bylo v rámci záchranné léčby použito dvou různých chemoterapeutických režimů, extranodální postižení bylo popsáno u 46 % nemocných. B-symptomy při relapsu uvádělo 26 % pacientů a nedosažení kompletní remise před transplantací bylo uvedeno až v 64 % případů (Tab. 1, 2). Medián intervalu mezi ASCT a prvním podáním BV byl 55 dnů (26–164), medián počtu absolvovaných cyklů léčby byl 8 (1–16). Celkem 82 % pacientů dosáhlo během konsolidační terapie BV kompletní remise (CR) lymfomu. Kompletních 16 cyklů léčby zvládlo jen 8 pacientů (20,5 %), nejčastějšími důvody předčasného ukončení léčby byl rozvoj významné periferní neuropatie (15, 4 %) a relaps/progrese lymfomu (15,4 %), celkový přehled důvodů ukončení léčby je uveden v tabulce 4. Při mediánu sledování 28 měsíců bylo dvouleté PFS 66,2 % (95% CI 0,52–0,85) a dvouleté OS 95 % (95% CI 0,82–1,00) (Graf 1, 2). Dva pacienti zemřeli, jeden na těžkou bakteriální infekci, druhý na progresi lymfomu 8 měsíců po skončení kompletních 16 cyklů BV. Periferní neuropatie různého stupně závažnosti se vyskytla u 38,5 % pacientů (st. 3 a 4 u 10 %), neutropenie u 28 % pacientů (st. 3 a 4 u 18 %) a respirační infekce u 28,5 % (st. 3 a 4 u 2,6 %).

Diskuze

První zkušenosti s léčbou brentuximab vedotinem v klinické praxi byly získávány u pacientů s relabujícím/refrakterním cHL po provedení autologní transplantace. Výsledky pilotní studie fáze II byly slibné, celková léčebná odpověď 75 %, ovšem medián PFS byl pouze 5,6 měsíců (12) a aktualizované 5leté PFS 22 % a 5leté OS 41 % (13). V současnosti se v této indikaci více používá imunoterapie nivolumabem. Od konsolidační terapie BV po provedení ASCT se očekává zlepšení výsledků léčby druhé linie, což bychom zvlášť zdůraznili u těch nemocných, u kterých nebylo podle PET/CT dosaženo kompletní metabolické remise před transplantací. Za předpokladu další redukce nádorové

Tab. 1. *První linie léčby a verifikace relapsu*

1. linie	N	%
BEACOPP	23	59,0
ABVD	20	51,3
Jiné	2	5,1
1. linie – léčebná odpověď	**N**	**%**
CR	24	61,5
PR	8	20,5
PD	7	17,9
Histologická verifikace relapsu	**N**	**%**
Ano	18	46,2
Ne	21	53,8

Někteří pacienti dostávali jak BEACOPP, tak ABVD. Eskalovaný BEACOPP (Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone), ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine)

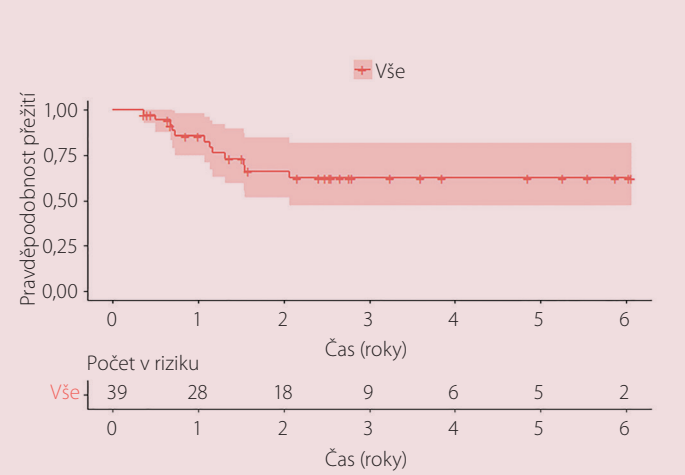
Tab. 2. *Rizikové faktory při relapsu*

Doba do relapsu/progrese	N	%
Relaps do ≤ 3 měsíce	11	28,2
Období do relapsu 3–12 měsíce	16	41,0
12 měsíců	12	30,8
Extranodální postižení	**N**	**%**
Ano	18	46,2
Ne	21	53,8
B symptomy	**N**	**%**
Ano	10	25,6
Ne	29	74,4
≥ 2 záchranných linií	**N**	**%**
Ano	12	30,8
Ne	27	69,2
Léčebná odpověď před ASCT	**N**	**%**
CR	13	33,3
PR	23	59,0
SD	2	5,1
Neuvedeno	1	2,6
Počet rizikových faktorů	**N**	**%**
1	7	17,9
2	15	38,5
3	11	28,2
4	6	15,4

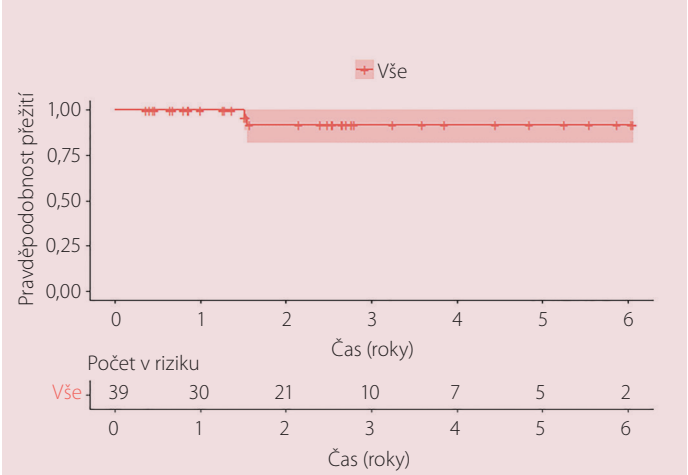
Tab. 3. *Srovnání publikovaných dat k primární konsolidaci brentuximab vedotinem po ASCT*

Brentuximab vedotin (BV) konsolidace po ASCT		AETHERA	Marouf et al. (AMAHRELIS)	Akay et al.	Massaro et al.	Martinez et al.	ČR centra (2015–2021)
		n = 165 (%)	n = 115 (%)	n = 75 (%)	n = 105 (%)	n = 62 (%)	n = 39 (%)
Pre-ASCT BV	Ano	0	81 (70)	17 (22,7)	54 (51)	31 (50)	0
	Ne	165 (100)	34 (30)	58 (77,3)	51 (49)	31 (50)	39 (100)
Léčebná odpověď před ASCT	CR	61 (37)	103 (90)	55 (73,3)	72 (75)	47 (75,8)	13 (33)
	PR	56 (34)	8 (7)	15 (20)	–	14 (22,6)	23 (59)
	SD	46 (28)	3 (3)	5 (6,7)	–	1 (1,6)	2 (5)
	neznámo	2 (1)	1 (1)	–	–	–	1 (3)
Počet cyklů BV konsolidace	medián	15	11	8	10	14	8
PFS		**2y PFS 63 %**	**2y PFS 75,3 %**	**2y PFS 67,7 %**	**3y PFS 62 %**	**3y PFS 81,2 %**	**2y PFS 66,2 %**

Graf 1. *Přežití bez progrese*



Graf 2. *Celkové přežití*



masy po vysokodávkované chemoterapii má konsolidační podání BV reálný potenciál zlikvidovat zbytky přeživších nádorových buněk a významně tím snížit riziko selhání autologní transplantace. Prezentovaný soubor dat z českých center představuje velmi rizikovou podskupinu nemocných s relapsem/refrakterním cHL. Důvodů je hned několik. Proti některým jiným zemím se u nás v první linii léčby pokročilých stadií běžně používá intenzivní režim eskalovaný BEACOPP, který vede k trvalé remisi až u 90 % nemocných (14) a v našem souboru byla více než polovina pacientů iniciálně léčeno tímto režimem. Přesto až 69,2 % byli nemocní s časným relapsem cHL do 1 roku, nebo s primárně refrakterním onemocněním na režim první linie. Dosažení mCR před ASCT se ukazuje jako možná nejvýznamnější prognostický faktor z hlediska PFS i OS (15), přitom pouze jedna třetina našich pacientů dosáhla mCR před provedením transplantace, to je nejméně ze všech ostatních srovnávaných publikací z reálné klinické praxe. Možným vysvětlením je skutečnost, že na rozdíl od našeho souboru, je v ostatních analýzách významné zastoupení nemocných, kterým byl BV podáván už jako součást potenciálně účinnější záchranné léčby před ASCT. A nakonec, v našem souboru pouze 20,5 % nemocných zvládlo plný počet 16 cyklů BV konsolidace, medián počtu konsolidačních cyklů BV byl pouze 8. Důvody předčasného ukončení byly různé, včetně podezření na relaps/progresi, které se nakonec nepotvrdily (Tab. 4). Přesto všechno jsou výsledky této léčby v českých centrech srovnatelné s dosud publikovanými „real-world" daty z klinické praxe (Tab. 3) a toto konstatování je velmi povzbudivé zejména pro pacienty, nad kterými visí reálná hrozba selhání ASCT. Dále lze doporučit, že před rozhodnutím o předčasném ukončení léčby je potřeba citlivě zvážit benefit a rizika z toho vyplývající a myslet na to, že řada nežádoucích účinků, včetně nejčastější neurotoxicity, může být reverzibilních. Podle křivky PFS lze očekávat, že pacienti, u kterých kompletní remise vydrží 2 roky po ASCT mohou doufat ve vyléčení trvalé. Nemocní jsou tak ušetření další náročné, dlouhé a nákladné onkologické léčby, se kterou se většinou i změní původně kurativní záměr v paliativní.

Tab. 4. *Důvody ukončení konsolidační léčby brentuximab vedotinem*

Důvody ukončení BV	N	%
kompletní dávka, 16 cyklů	8	20,5
symptomatická polyneuropatie	6	15,4
relaps/progrese lymfomu	6	15,4
podezření na relaps/progresi (nepotvrzeno)	3	7,7
respirační infekce, covid-19	3	7,7
non-compliance, rozhodnutí pacienta	3	7,7
alogenní transplantace	2	5,1
neinfekční pneumonitis (vs. poléková, poradiační)	1	2,6
alergický exantém	1	2,6
nespecifikovaná toxicita, intolerance	2	5,1

**u ostatních pac. v době analýzy léčba BV ještě nebyla ukončena*

Závěr

Smyslem konsolidační terapie brentuximab vedotinem po HD chemoterapii s ASCT je maximální snaha o vyléčení nemocných

s relapsem/progresí klasického Hodgkinova lymfomu na principu eradikace zbytkové nemoci. Po letech zkušeností z reálné klinické praxe můžeme konstatovat, že tato indikace brentuximabu naplňuje svůj potenciál a významně zlepšuje vyhlídky pacientů po ASCT na dosažení trvalé remise za cenu přijatelné a obvykle dobře řešitelné toxicity.

MH CZ – DRO (FNOl, 00098892) AZV NU22-03-00182 from Ministry of Health of the Czech Rep. and research project Cooperatio which are awarded by the Charles University in Prague.

LITERATURA

1. Brice P, DeKerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. Lancet. 2021;398:1518-1527.
2. Samara Y, Mei M. Autologous Stem Cell Transplantation in Hodgkin Lymphoma – Latest Advances in the Era of Novel Therapies. Cancers. 2022;14:1738.
3. SPC Adcetris. Available from: www.sukl.cz. [online] [cited: 24.03.2023].
4. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015;385(9980):1853-1862.
5. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. Blood. 2018;132:2639-2642.
6. Akay OM, Ozbalak M, Pehlivan M, et al. Brentuximab vedotin consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with high-risk Hodgkin lymphoma: Multicenter retrospective study. Hematol Oncol. 2021;39(4):498-505.
7. Massaro F, Pavone V, Stefani PM, et al. Brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma: A Fondazione Italiana Linfomi real-life experience. Hematol Oncol. 2022;40(1):31-39.
8. Marouf A, Cottereau AS, Fouquet G, et al. Outcomes of refractory or relapsed Hodgkin lymphoma patients with post autologous stem cell transplantation brentuximab vedotin maintenance: a French multicenter observational cohort study. Haematologica. 2022;107(7):1681-1686.
9. Martinez C, de Haro ME, Romero S, et al. Impact of pre- and/or post-autologous stem cell transplantation exposure to brentuximab vedotin on survival outcomes in patients with high-risk Hodgkin lymphoma. Ann Hematol. 2023;102:429-437.
10. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-3068.
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.
12. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30(18):2183-2189.
13. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2016;128(12):1562-1566.
14. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet. 2018;390:2790-2802.
15. Driessen J, Tonino SH, Moskowitz AJ, et al. How to choose first salvage therapy in Hodgkin lymphoma: traditional chemotherapy vs novel agents. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021(1):240-246.



https://doi.org/10.36290/xon.2023.052

Moderní přístup k léčbě chronické lymfocytární leukemie

Lukáš Smolej
IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastější lymfoidní malignitou dospělých v euroamerické populaci a postihuje převážně starší osoby: medián věku v době diagnózy se pohybuje mezi 65 a 72 lety. V současnosti je naprostá většina nemocných diagnostikována v časném asymptomatickém stadiu nevyžadující léčbu. Mimořádným rysem CLL je různorodost prognózy: ani při dlouhodobém sledování zhruba 50 % nemocných neprogreduje a nikdy nedospějí k léčbě, která je zahajována pouze při známkách klinické aktivity. Prognostické faktory, zejména mutace a/nebo delece genu *TP53*, cytogenetické abnormality a mutační stav variabilní oblasti těžkého řetězce imunoglobulinu (IGHV), jsou velmi užitečné pro upřesnění prognózy jednotlivých pacientů. Tyto ukazatele mohou rovněž pomoci při volbě léčebného přístupu, stávají se tedy prediktivními faktory. Léčebný přístup k CLL za posledních 20 let prodělal vpravdě revoluční změny: od chemoterapie přes chemoimunoterapii přidáním anti-CD20 monoklonálních protilátek rituximabu či obinutuzumabu, které vedlo poprvé v historii léčby CLL k prodloužení celkového přežití až k novým, perorálním cíleným preparátům, zejména režimům založených na inhibitoru BCL-2 venetoklaxu s anti-CD20 protilátkou a inhibitorům Brutonovy tyrozinkinázy ibrutinibu a akalabrutinibu. Tyto cílené inhibitory jsou dnes považovány za standardní volbu u relabované/refrakterní CLL a u velké části nemocných vytlačily chemoimunoterapii též z léčby první linie. Chemoimunoterapii (zejména kombinaci fludarabin – cyklofosfamid – rituximab [FCR] u mladších zdatných nemocných bez komorbidit) lze stále zvážit jako léčebou alternativu u selektované skupiny dosud neléčených nemocných s biologicky velmi příznivou prognózou (mutovaný stav IGHV a příznivá cytogenetika, např. delece 13q).

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, chemoimunoterapie, cílené inhibitory, venetoklax, ibrutinib, akalabrutinib, rituximab, obinutuzumab, minimální reziduální nemoc.

Modern approach to the treatment of chronic lymphocytic leukemia

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common lymphoid malignancy of adults in the Euro-American population and predominantly affects the elderly: the median age at diagnosis is between 65 and 72 years. Most patients are nowadays diagnosed at an early asymptomatic stage and do not require treatment. The heterogeneity of the prognosis of CLL is extraordinary. Even with long-term follow-up, about 50% of CLL patients do not progress and never require treatment, which is initiated only in case of the disease´s clinical activity. Prognostic factors, especially *TP53* gene deletion/mutation, other cytogenetic abnormalities, and mutation status of the immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV) are very useful in refining the prognosis of individual patients. These markers can also help to tailor the treatment, thus becoming predictive factors. The therapeutic approach to CLL has undergone truly revolutionary changes over the last 20 years: from chemotherapy to chemoimmunotherapy through addition of the anti-CD20 monoclonal antibodies rituximab or obinutuzumab, which for the first time in the history of CLL treatment has led to prolonged overall survival, to new, oral targeted agents, in particular regimens based on the BCL-2 inhibitor venetoclax with an anti-CD20 antibody and the Bruton's tyrosine kinase inhibitors ibrutinib and acalabrutinib. These targeted inhibitors are now considered the standard choice for relapsed/refractory CLL and have largely replaced chemoimmunotherapy from first-line treatment in the vast majority of patients as well. Chemoimmunotherapy (especially the combination fludarabine-cyclophosphamide-rituximab [FCR] in younger fit patients without comorbidities) can still be considered as a treatment alternative in a selected group of previously untreated patients with a biologically highly very favourable prognosis (mutated IGHV gene and favourable cytogenetics, e.g. del 13q).

Key words: chronic lymphocytic leukemia, chemoimmunotherapy, targeted inhibitors, venetoclax, ibrutinib, acalabrutinib, rituximab, obinutuzumab, minimal residual disease.

prof. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové
lukas.smolej@fnhk.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):273-281
Článek přijat redakcí: 14. 9. 2023
Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2023

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je v podmínkách České republiky i celé západní polokoule nejčastější leukemické onemocnění dospělých (1, 2). Je charakterizovaná hromaděním morfologicky zralých lymfocytů v krvi, kostní dřeni a dalších lymfatických orgánech. Tento proces je způsoben jak delším přežitím leukemických buněk v důsledku poruchy mechanismu programované buněčné smrti (apoptózy), zejména díky zvýšené produkci antiapoptotických proteinů z rodiny BCL-2, tak aktivní proliferací, ke které dochází v mikroprostředí mízních uzlin, kostní dřeně a sleziny v důsledku aktivace řady signálních drah způsobených aktivací B-buněčného receptoru (3, 4). CLL je onemocnění převážně starších osob s mediánem věku při stanovení diagnózy mezi 65 a 72 lety (5, 6). Jedním z klíčových znaků CLL je extrémní různorodost klinického průběhu s celkovým přežitím od < 2 let až po desítky let (7). U většiny nemocných je v současnosti diagnóza CLL stanovena náhodně při nálezu asymptomatické leukocytózy s lymfocytózou při provedení krevního obrazu např. v rámci preventivní prohlídky či předoperačního vyšetření.

Stanovení diagnózy CLL se liší od většiny hematologických malignit, neboť spočívá ve vyšetření obvodové krve průtokovou cytometrií. Ta prokáže klon B-lymfocytů s charakteristickým imunofenotypem kombinujícím pozitivitu znaků CD5, CD19 a CD23 (8). Ke stanovení diagnózy není tedy zapotřebí odběr vzorku kostní dřeně ani (v případě výskytu lymfadenopatie) odběr mízní uzliny (9).

Významná část nemocných s CLL má indolentní průběh onemocnění: i při dlouhém sledování až 50 % nemocných nevyžaduje léčbu v důsledku stabilního asymptomatického průběhu. Léčba CLL je dle mezinárodně uznávaných kritérií International Workshop on CLL indikována pouze při průkazu klinické aktivity onemocnění: a) anémie nebo trombocytopenie v důsledku selhání kostní dřeně, b) masivní/progresivní lymfadenopatie či splenomegalie, c) systémové příznaky (profuzní noční pocení, významné hubnutí, horečky neinfekčního původu), či d) autoimunitní hemolytická anémie či imunitní trombocytopenie nereagující na kortikoterapii (9). Vzhledem k mimořádně různorodému klinickému průběhu jsou u CLL velmi užitečné prognostické faktory, které umožňují zpřesnit individuální prognózu jak z hlediska přirozeného průběhu onemocnění, tak účinnosti léčby. Nejzávažnějším nepříznivým prognostickým faktorem je přítomnost mutace a/nebo delece genu *TP53*, kdy je prognóza nejzávažnější, zpravidla spojená s rychlou progresí a refrakteritou na léčbu, zejména chemoimunoterapii (3, 10). Mezi další nepříznivé faktory patří nemutovaný gen pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (IGHV) či delece 11q (11).

Historický kontext: chemoterapie a chemoimunoterapie

Prvním preparátem vykazujícím účinnost u CLL byl chlorambucil (CLB), alkylační cytostatikum používané od 50. let 20. století (12). Je mimořádné, že tento lék (zpravidla v kombinaci s monoklonální anti-CD20 protilátkou) je používán u významně komorbidních nemocných v některých situacích dodnes (10). Až do počátku 21. století následovala dlouhá éra, kdy žádný z nových preparátů či chemoterapeutických režimů nepřinesl zlepšení osudu nemocných s CLL ve smyslu období do progrese (PFS) či celkového přežití (OS) (13, 14). Až s příchodem režimů kombinující fludarabin a cyklofosfamid (režim FC) se podařilo prodloužit alespoň PFS, a to nejen vůči CLB, ale také fludarabinu v monoterapii (15–17).

Éra chemoimunoterapie (CIT) započala přelomovou randomizovanou studií fáze III CLL8 německé CLL skupiny (DCLLSG), ve které byl přesvědčivě prokázán význam přidání monoklonální anti-CD20 protilátky rituximabu k režimu FC (režim fludarabin + cyklofosfamid + rituximab, FCR) u mladších fit nemocných, což vyústilo ve významně vyšší počet kompletních odpovědí, ale zejména zřetelné prodloužení PFS a poprvé v historii léčby CLL i OS (18, 19). Dlouhodobé sledování nemocných z této studie potvrdilo úvodní výsledky a poukázalo na fakt, že léčba režimem FCR s biologicky příznivou prognózou danou mutovaným genem pro IGHV přinesla mimořádně příznivé dlouhodobé výsledky, kdy 7leté PFS/OS bylo 55 %, resp. 82 % (20). Vzhledem k tomu, že FCR se ukázal být poměrně toxický (zejména z hlediska neutropenie a infekcí), byla následně provedena studie CLL10 porovnávající režimy FCR a bednamustin + rituximab (BR), který ve studii fáze II prokázal slibnou účinnost a nižší toxicitu (21). Toto randomizované hodnocení designované jako non-inferiorní studie ukázalo, že FCR je účinnější než BR (více kompletních remisí, delší PFS, nikoliv však OS), avšak za cenu významně vyššího výskytu neutropenií a infekcí. Rozdíl v PFS byl méně zřetelný a statisticky nevýznamný v podskupině nemocných nad 65 let, proto DCLLSG doporučila využívat režim BR u této skupiny starších fit nemocných, přičemž režim FCR si zachoval statut standardu pro léčbu 1. linie u mladších nemocných (22, 23).

Starší nemocní s významnými přidruženými chorobami představují většinu (zhruba 2/3) populace indikované k léčbě 1. linie. Přesto tato velká skupina byla z hlediska klinických studií dlouho přehlížena, a proto v této skupině dlouho CLB představoval standardní léčbu. Až v roce 2014 ukázaly výsledky randomizované studie fáze III CLL11, že obinutuzumab, což je monoklonální anti-CD20 protilátka 2. generace, upravená glykosylací k vyšší buněčné cytotoxicitě závislé na protilátce v kombinaci s chlorambucilem (režim G-CLB) dosáhl v porovnání s monoterapií CLB značného zlepšení osudu nemocných ve všech zásadních parametrech, včetně PFS i OS (24). Obdobně dopadlo v této studii srovnání G-CLB z hlediska PFS i OS vůči kombinaci rituximab + chlorambucil (R-CLB, finální výsledky prezentovány na kongresu Evropské hematologické asociace 2018). Daní za zvýšenou účinnost obinutuzumabu vůči rituximabu je vyšší toxicita představovaná zejména vyšším výskytem infuzních reakcí (nicméně prakticky výhradně pouze při první aplikaci) a vyšší výskyt neutropenií (25). Léčebnou alternativou k režimu G-CLB u této skupiny nemocných by mohl být režim nízkodávkovaný FCR, kde dávky fludarabinu jsou v porovnání s původním režimem FCR výrazně sníženy. Úroveň důkazů je ovšem slabší (malá randomizovaná studie, observační studie) (26, 27).

Současnost a budoucnost: cílené perorální inhibitory

Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTK)

Ibrutinib je prvním zástupcem skupiny BTK inhibitorů schváleným pro léčbu CLL.

Mechanismus účinku těchto preparátů spočívá v inhibici signální dráhy BTK, což je nitrobuněčná kináza, která je v CLL lymfocytech aktivována v důsledku dlouhodobé stimulace B-buněčného receptoru (BCR). To má za následek migraci leukemických buněk do výhodného mikroprostředí zejména mízních uzlin, kde BTK významně přispívá ke zvýšené proliferaci leukemického klonu a tedy progresi onemocnění (28). Ibrutinib obdržel registraci díky výsledkům randomizované studie fáze III RESONATE, ve které dosáhl při dávkování 420 mg 1× denně p. o. do progrese či nepřijatelné toxicity významně delšího PFS i OS v porovnání s anti-CD20 protilátkou ofatumumabem (29), což bylo potvrzeno při dlouhodobém sledování (30). Obdobných výsledků dosáhla studie RESONATE II u dosud neléčených starších nemocných (31) – významně prodloužila PFS i OS vůči monoterapii CLB. Tento design však byl kritizován jako obsoletní vzhledem k faktu, že v době publikace bylo již známo, že monoterapie CLB není již standardem léčby. Mimořádně důležitou studií bylo tříramenné randomizované hodnocení fáze III ALLIANCE (BR vs. ibrutinib vs. rituximab + ibrutinib) u dosud neléčených starších/komorbidních nemocných. V této studii ibrutinibové režimy předčily chemoimunoterapii ve smylu delšího PFS, nikoliv však OS; přidání rituximabu k ibrutinibu nepřineslo žádný klinický benefit (32). Studie ECOG E-1912 randomizovala mladší, fit nemocné mezi režimy FCR a rituximab + ibrutinib. Podle očekávání bylo dosaženo delšího PFS vůči chemoimunoterapii (33); při aktualizované analýze bylo konstatováno prodloužení OS včetně podskupiny s výhodnou biologickou prognózou (mutovaný IGHV gen) (34). Ibrutinib je obvykle dobře snášen a vykazuje významně nižší hematologickou toxicitu v porovnání s chemoimunoterapií. Je nicméně nutno upozornit na nové spektrum nežádoucích účinků (NÚ), které se u chemoimunoterapie zpravidla neobjevovaly. Jde často o důsledky „off-target" účinku ibrutinibu na další kinázy. Nejčastějšími NÚ jsou průjem, artralgie, kožní krvácení a arteriální hypertenze. Mezi závažnými NÚ dominují kardiovaskulární, zejména arytmie, kde převažují artytmie, zejména fibrilace síní (35–38). Většina NÚ je mírná a řešitelná např. snížením dávky, nicméně podstatná část nemocných musela léčbu BTK inhibitorem ukončit v důsledku NÚ, nikoliv progrese. Např. při mediánu sledování 83 měsíců ve studii RESONATE-2 v rámci 1. linie ukončilo 24 % nemocných léčbu ibrutinibem v důsledku NÚ, z toho většina v prvních 3 letech léčby (39). Předčasné ukončení léčby lze očekávat významně vyšší při léčbě relapsu/refrakterní choroby: v přímém porovnání ibrutinibu a akalabrutinibu při mediánu sledování 41 měsíců (tedy 2× kratší období sledování v porovnání se studií RESONATE-2) ukončilo léčbu v důsledku NÚ 22 vs. 15 % nemocných (40). Důležitým zjištěním ze dvou randomizovaných studiích byl fakt, že přidání rituximabu k ibrutinibu nepřináší žádný přínos, proto je ibrutinib v běžné praxi využíván pouze v monoterapii (32, 41). Nejnověji publikovanou randomizovanou studií porovnávající ibrutinibový režim v rámci 1. linie s chemoimunoterapií je studie GLOW (42). V této studii byli starší komorbidní nemocní bez aberace *TP53* randomizováni mezi 6 cyklů obinutuzumab + chlorambucil (G-CLB) v obvyklém dávkování a kombinaci venetoklax + ibrutinib (VI). Ibrutinib byl nejprve podáván po dobu 3 měsíců v klasické dávce 420 mg denně, poté následovalo navýšení dávky venetoklaxu a 12 měsíců kombinační léčby s venetoklaxem 400 mg/ denně; léčba tedy trvala celkem 15 měsíců. Kombinace VI dosáhla významného prodloužení období bez progrese a vysoké hodnoty negativní minimální reziduální nemoci (55 %). Z hlediska nežádoucích účinků bylo dle očekávání v rameni VI vyšší zastoupení průjmů, kardiální toxicity a krvácení, o něco vyšší byly též infekce. Výhodou předléčení 3 měsíci ibrutinibem bylo nulové zastoupení syndromu rozpadu nádoru. U režimu G-CLB převažovala z hlediska závažných nežádoucích účinků hematologická toxicita (neutropenie 50 %, trombocytopenie 20 %). Režim VI je vzhledem k účinnosti již schválen pro použití v EU, v ČR však nemá stanovenou úhradu. Aktuálně prováděné klinické studie řeší otázku, který partner (BTK inhibitor či monoklonální protilátka) je výhodnějším postupem.

Akalabrutinib je vysoce selektivní BTK inhibitor 2. generace vyvinutý s cílem snížení spektra nežádoucích účinků díky silnějšímu cílení na BTK a méně „off-target" efektů (43, 44). Tento preparát byl registrován na základě příznivých výsledků dvou randomizovaných studií fáze III: ASCEND (akalabrutinib vs. volba zkoušejícího BR či idelalisib + rituximab u relapsu/refrakterní choroby) (45) a ELEVATE-TN (akalabrutinib vs. obinutuzumab + akalabrutinib vs. G-CLB u dosud neléčených starších/komorbidních nemocných) (46). V obou studiích akalabrutinib v dávce 100 mg 2× denně p. o. do progrese či nepřijatelné toxicity dosáhl delšího PFS (nikoliv však OS); výskyt NÚ typických pro ibrutinib (zejména fibrilace síní, arteriální hypertenze) byl nižší. V přelomové studii, která poprvé přímo randomizovaně porovnávala dva BTK inhibitory v léčbě relapsu/refrakterní CLL s prokázanou delecí 11q či 17p (studie ELEVATE-RR, designována jako non-inferiorní studie), byla účinnost akalabrutinibu a ibrutinibu prakticky totožná (při mediánu sledování 41 měsíců byl medián PFS v obou ramenech 38 měsíců). Byl však zaznamenán rozdíl ve výskytu NÚ: fibrilace síní, arteriální hypertenze, krvácení a bolesti kloubů byly častější v ibrutinibovém rameni, naopak kašel a bolesti hlavy byly častější při použití akalabrutinibu. V této studii muselo předčasně ukončit z důvodu NÚ 15 % nemocných na akalabrutinibu vs. 21 % na ibrutinibu (47).

Zanubrutinib je nejnovějším registrovaným zástupcem BTK inhibitorů 2. generace. V roce 2023 byla publikována velká randomizovaná studii fáze III ALPINE, kde v přímém porovnání s ibrutinibem dosáhl zanubrutinib významně delšího PFS při nižší kardiální a další toxicitě v porovnání s ibrutinibem (48). Zanubrutinib však nemá v ČR dosud stanovenou úhradu a je otázkou, jaké bude v současném léčebném algoritmu jeho ideální zařazení.

Inhibitory fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K)

Tato nitrobuněčná kináza je obdobně jako BTK u CLL lymfocytů dlouhodobě aktivována v důsledku stimulace BCR, což vede k migraci leukemických buněk do mikroprostředí uzlin a jejich zvýšené proliferaci (28). Prvním registrovaným inhibitorem PI3K, konkrétně izoformy PI3K-delta, se stal idelalisib na základě randomizované, placebem kontrolované studie u relabující/refrakterní CLL. Kombinace idelalisib + rituximab (8 dávek rituximabu v obvyklém dávkování pro CLL; dávka idelalisibu 150 mg p. o. 2× denně do progrese či nepřijatelné toxicity) dosáhla prodloužení PFS vůči kontrolnímu ramenu rituximab + placebo (49). Již v této studii byly

zaznamenány nežádoucí účinky idelalisibu dané převážně autoimunitními mechanismy, jako hepatotoxicita, plicní toxicita (pneumonitida) a zejména průjmy až kolitida. Osud idelalisibu zásadně ovlivnily další probíhající studie zejména v 1. linii, které musely být předčasně ukončeny pro trend k vyšší mortalitě v idelalisibových ramenech. Tyto studie nebyly dosud publikovány. Duvelisib jakožto PI3K inhibitor 2. generace byl původně registrován v USA na základě prodloužení PFS vůči monoterapii ofatumumabem v randomizované studii DUO (50), avšak dlouhodobější sledování odhalilo opět trend ke kratšímu OS v rameni s duvelisibem, proto byl deregistrován. Obdobná situace postihla další PI3K inhibitor umbralisib, který v kombinaci s geneticky modifikovanou anti-CD20 protilátkou ublituximabem prokázal delší PFS v randomizované studii f. III UNITY vůči režimu G-CLB (výsledky této studie nebyly dosud publikovány *in extenso*), ale při aktualizaci sledování se opět projevil trend ke kratšímu OS v rameni s umbralisibem, což vedlo ke stažení žádosti o jeho registraci. Z PI3K inhibitorů tedy zůstává jediná možnost léčby v rámci běžné péče režim idelalisib + rituximab, která je však nyní využívána zcela výjimečně, zejména pro nižší účinnost a vyšší toxicitu v porovnání s venetoklaxovými režimy či BTK inhibitory (51, 52).

Inhibitory BCL-2: venetoklax

Venetoklax je dosud jediným registrovaným zástupcem skupiny perorálně dostupných selektivních inhibitorů antiapoptotického proteinu BCL-2. Jedná se konkrétně o tzv. BH3 mimetikum, které působí proti nadměrné expresi BCL-2 a dalších antiapoptotických protienů, který je typická pro CLL, a tím posouvá nitrobuněčnou rovnováhu aktivátorů a inhibitorů BCL-2 směrem k aktivaci kaspáz a nastartování procesu programované buněčné smrti (apoptózy) mitochondriální cestou (53). Venetoklax získal registraci pro léčbu relabované/refrakterní CLL díky výsledkům studie fáze II u nemocných s delecí 17p (54). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem v časných fázích vývoje (55) se ukázal být syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome, TLS), který se laboratorně typicky projevuje elektrolytovými abnormalitami (hyperfosfatemií, hypokalcemií, hyperaklemií) či hyperurikemií. Klinický TLS může již být život ohrožující komplikace v důsledku akutního renálního selhání a arytmií; typicky bývají též křeče (56, 57). Proto bylo vyvinuto upravené schéma zahájení léčby s postupným navyšováním dávky venetoklaxu během 5 týdnů v týdenních intervalech od 20 mg přes 50, 100 a 200 mg až po cílovou dávku 400 mg denně za pečlivých profylaktických opatření (masivní hydratace, allopurinol, detailní klinické a laboratorní monitorování), které vedlo k významnému snížení rizika této komplikace (58). Také byla vytvořena klasifikace rizika rozvoje TLS, která se povinně provádí před léčbou u každého nemocného. Nízké riziko je definováno velikosti mízních uzlin < 5 cm a zároveň absolutním počtem lymfocytů (ALC) $< 25 \times 10^9$/l; vysoké riziko je přítomno při velikosti mízních uzlin ≥ 10 cm nebo velikostí uzlin ≥ 5 cm a zároveň (ALC) $\geq 255 \times 10^9$/l. K riziku TLS může přispívat i snížená funkce ledvin (vypočtená clearance kreatininu < 80 ml/min) a masivní splenomegalie. Zatímco nemocní s nízkým rizikem TLS mohou navyšování venetoklaxu zpravidla absolvovat ambulantně, u těch s vysokým rizikem je povinná hospitalizace s masivní i. v. hydratací a častými biochemickými kontrolami před podáním 1. dávky a před 1. navýšením na 50 mg. Výše uvedená opatření výrazně výskyt TLS snížila. Ve velkých randomizovaných studiích byl výskyt laboratorního TLS do 3 %, bez rozvoje klinického TLS (59, 60). Venetoklax lze označit za nejúčinnější preparát pro léčbu CLL, neboť i v monoterapii na rozdíl od BTK inhibitorů dosahuje u významné části nemocných negativity minimální reziduální nemoci (MRN) v krvi či kostní dřeni (54). MRN je u CLL hodnocena nejčastěji metodou vícebarevné průtokové cytometrie a běžně dosahuje citlivosti 0,01 % (1×10^{-4}) (61). Dosažení negativity MRN je u CLL obecně již od dob chemoimunoterapie mimořádně důležitým prediktivním faktorem, který byl v řadě studií spojen s prodloužením PFS, případně též OS. První randomizovanou studií fáze III využívající venetoklax byla studie MURANO, která srovnávala kombinaci venetoklax + rituximab (VR, venetoklax 400 mg po dobu 2 let, 6 infuzí rituximabu) s 6 cykly BR u relabující/refrakterní CLL. Důležitým aspektem je, že venetoklax byl podáván v časově omezeném schématu po dobu maximálně 24 měsíců. Režim VR dosáhl oproti chemoimunoterapii významně častější negativitu MRN a zejména zřetelné prodloužení PFS i OS (59, 62). Režim VR se tedy jeví jako vynikající léčebná možnost pro léčbu 2. linie. Problematiku léčby 1. linie řešila studie fáze III CLL14, která randomizovala starší komorbidní nemocné mezi kombinaci venetoklax + obinutuzumab (VG, venetoklax 400 mg po dobu 12 měsíců) vs. chemoimunoterapii G-CLB. Lze ocenit stejnou dobu trvání léčby, na rozdíl od randomizovaných studií s BTK inhibitory, které v monoterapii využívají dlouhodobou léčbu do progrese či nepřijatelné toxicity: zde trvala léčba venetoklaxem i chlorambucilem stejnou dobu (12 měsíců). Režim VG se ukázal být významně účinnější z hlediska dosažení kompletních remisí, negativity MRN i prodloužení PFS (60, 63). Ve skupině mladších fit nemocných byla provedena 4ramenná randomizovaná studie fáze III organizovaná DCLLSG s názvem CLL13 (GAIA), ve které byla porovnávána chemoimunoterapie FCR (či BR při věku > 65 let) s venetoklaxovými kombinacemi (přidání rituximabu [režim VR], obinutuzumabu [VG] či obinutuzumabu a ibrutinibu [GIV]). Studie prokázala prodloužení PFS a častější negativitu MRN u režimů VG a GIV. Daní za přidání ibrutinibu do režimu GIV bylo zvýšení typických nehematologických nežádoucích účinků spojených s tímto preparátem. Vyšší výskyt syndromu nádorového rozpadu vůči studii CLL14 je vysvětlován použitím starších, přísnějších kritérií pro TLS (Cairo-Bishop) (56) v porovnání s méně přísnými Howardovými kritérii ve studii CLL14 (57). Je otázkou do budoucna, zda přes zřetelné zlepšení osudu nemocných s nemutovaným IGHV či aberací *TP53* v porovnání s chemoimunoterapií si tyto ukazatele zachovávají v případě použití venetoklaxových režimů svůj negativní prediktivní význam ve smyslu kratšího období do progrese, pokud je venetoklax kombinován s BTK inhibitorem. Výsledky experimentálních ramen stěžejních randomizovaných studií v léčbě 1. linie shrnuje tabulka 1, zásadní studie v léčbě relapsu/refrakterní CLL pak tabulka 2.

Další možnosti léčby CLL – buněčná terapie

Použití alogenní transplantace kmenových buněk (aloTKB), jediné léčebné možnosti s kurativním potenciálem díky imunologickému efektu štěpu proti leukemii (graft vs. leukemia effect, zřetelně ustupuje od zave-



Váš partner v hematologii

AstraZeneca

CZ-4857

Tab. 1. *Výsledky stěžejních randomizovaných studií fáze III obsahující cílené perorální inhibitory u dosud neléčených nemocných s CLL*

Studie	E1912	CLL13	CLL13	CLL13	ALLIANCE	CLL14	ELEVATE-TN	GLOW
Populace nemocných	Mladší/fit	Mladší/fit	Mladší/fit	Mladší/fit	Starší/ komorbidní	Starší/ komorbidní	Starší/ komorbidní	Starší/ komorbidní
Preparát/režim	R + ibrutinib	VR	VG	GIV	Ibrutinib	VG	Akalabrutinib	VI
Počet nemocných	354	237	229	231	182	216	179	106
Medián věku	57*	62	62	60	71	72	70	71
Nemutované IGHV, %	75	56	57	53	61	61	67	51**
Aberace TP53, %	1	0	0	0	10	12	13	2
Negativita MRN, %	8	57	87	92	1	76	10	56
Medián sledování, měs.	70	39	39	39	38	40	47	34
PFS	78 % v 5 letech	76 % ve 3 letech	83 % ve 3 letech	87 % ve 3 letech	87 % ve 2 letech	82 % ve 3 letech	78 % ve 4 letech	81 % ve 2,5 letech
OS	95 % v 5 letech	93 % ve 3 letech	94 % ve 3 letech	98 % ve 3 letech	90 % ve 2 letech	88 % ve 3 letech	88 % ve 4 letech	NR
Neutropenie st. ≥ 3	28	40	45	41	15	53	11	35
Infekce st. ≥ 3	11	10	13	21	20	18	16	17
Průjem (vše), %	NR	30	33	52	NR	28	40	51
Arteriální hypertenze (vše), %	NR	7	9	13	NR	6	7	13
Fibrilace síní (vše), %	NR	1	1	8	NR	3	6	14
Krvácení st. ≥ 3, %	1	NR	NR	NR	2	NR	4	NR
Syndrom rozpadu nádoru, %	1	12	11	8	0	1	0	0

**průměr, NR – nereportováno, VR – rituximab + rituximab, VG – venetoklax + obinutuzumab, GIV – obinutuzumab + venetoklax + ibrutinib, VI – venetoklax + ibrutinib, MRN – minimální reziduální nemoc, PFS – období bez progrese, OS – celkové přežití, **IGHV status nebyl znám u 23 % nemocných*

Tab. 2. *Výsledky zásadních randomizovaných studií fáze III obsahující cílené perorální inhibitory v léčbě relapsu/refrakterní CLL*

Klinická studie	RESONATE	ELEVATE-RR	ELEVATE-RR	ALPINE	ALPINE	MURANO
Preparát/režim	Ibrutinib	Ibrutinib	Akalabrutinib	Zanubrutinib	Ibrutinib	VR
Počet nemocných	195	265	268	327	325	194
Medián věku	67	65	66	67	68	65
Nemutovaný IGHV, %	73	89	82	73	74	68
Aberace TP53, %	32	45	45	23	23	37
Medián předchozích linií	3	2	2	1	1	1
Medián sledování (měs.)	65	41	41	30	30	59
Negativní MRN, %	NR	NR	NR	NR	NR	64
Medián PFS (měs.)	44	38	38	78 % ve 2 letech	34	54
OS	medián 62 měs.	NR	NR	NR	NR	82 % v 5 letech
Neutropenie stupně ≥ 3, %	23	23	20	16	14	59
Infekce stupně ≥ 3, %	24	27	27	27	28	18
Hypertenze vše, %	21	23	9	22	20	NR
Krvácení ≥ st. 3, %	6	18/0	12/0	3	4	NR
Průjem vše, %	48	46	35	16	24	40
Fibrilace síní vše, %	12	16	9	5	12	NR
Bolesti hlavy vše, %	14	20	35	NR	NR	11
Kašel vše, %	19	21	29	12	11	18
Syndrom rozpadu nádoru, %	NR	< 1	< 1	< 1	0	3

NR – nereportováno, VR – rituximab + rituximab, MRN – minimální reziduální nemoc, PFS – období bez progrese, OS – celkové přežití

dení cílených perorálních inhibitorů z důvodu výrazného zlepšení osudu pacientů s relabovaným/refrakterním onemocněním s nižším rizikem morbidity a mortality. AloT nyní zpravidla zvažujeme pouze u mladších nemocných v dobrém stavu bez závažných komorbidit a s extrémně nepříznivou prognózou, např. přítomnost aberace *TP53* + selhání alespoň jednoho cíleného inhibitoru (64, 65). Léčba pomocí geneticky modifikovaných autologních T-lymfocytů s chimérickým receptorem (CAR-T cells) je u CLL dosud od běžného použití dosti vzdálena, je ve stadiu klinických zkoušek a dat je dosud poměrně málo (66).

Praktické aspekty léčby cílenými inhibitory

Vzhledem k tomu, že v současné době nejsou k dispozici klinické studie přímo srovnávající časově omezené venetoklaxové režimy s dlouhodobou léčbou BTK inhibitory, je výběr konkrétního typu cílené léčby v současné době ovlivněn přidruženými chorobami nemocného, zejména kardiálními komorbiditami, funkcí ledvin a jater, očekávanou toxicitou a preferencemi nemocných. Při léčbě venetoklaxem je nutno pamatovat na riziko TLS. Jak bylo zmíněno výše, vybrané nemocné, zejména ty s vysokým rizikem, je nutno na počátku léčby venetoklaxem hospitalizovat; úvodní fáze navyšování dávky venetoklaxu je spojeno s nutností častějších kontrol. Naopak podstatnou výhodu venetoklaxových režimů představuje

časově omezená léčba, která snižuje výskyt nežádoucích účinků, umožňuje nemocným „lékové prázdniny" bez antileukemické léčby a také skýtá možnost opakované léčby venetoklaxem v případě pozdního relapsu (67). Riziko rozvoje závažné neutropenie při léčbě venetoklaxem lze obvykle významně snížit použitím granulocytárního kolonie stimulujícího faktoru (G-CSF), a to jak v primární prevenci febrilní neutropenie zejména v úvodu léčby, tak v udržovací variantě (např. 1–2 aplikace G-CSF týdně); v případě, že tato opatření nedostačují, je též možno dávku venetoklaxu snížit. Průjem je při léčbě venetoklaxem poměrně častý, ale zpravidla mírného stupně a v případě potřeby kontrolovaný antidiaroiky. Inhibitory BTK nabízejí snadné ambulantní zahájení léčby s méně častými kontrolami, mají však častější nehematologickou toxicitu včetně rizika krvácení, kardiální toxicity (což je zřejmě společný typický rys BTK inhibitorů) nebo artralgií, které mohou vést k nutnosti dávku snížit či léčbu ukončit. Dlouhodobá léčba BTK inhibitory může vést ke kumulaci nežádoucích účinků, problémům s lékovou compliance nemocného a selekci rezistentního nádorového klonu v podobě mutací BTK či fosfolipázy C gama 2 (68); selekce rezistentního klonu se však nevyhýbá ani venetoklaxu v podobě mutací BCL-2 (69). Pro venetoklax i BTK inhibitory je společným rysem jaterní metabolizace přes systém cytochromu P450. Je tedy nutno pamatovat na rizika lékových interakcí s induktory či inhibitory tohoto systému (např. makrolidová antibiotika, azolová antimykotika, grapefruity, třezalka tečkovaná atd.).

V neposlední řadě je třeba zmínit finanční náročnost cílené léčby CLL. Perorální cílené inhibitory jsou z hlediska dopadu na rozpočet zdravotní péče výrazně dražší než chemoimunoterapie (70). Mezi hlavní důvody této skutečnosti patří náklady na vývoj léků či chybějící konkurence na volném trhu (71). Hlavní nevýhodou inhibitorů BTK, jsou-li podávány v monoterapii, je v tomto ohledu nutnost dlouhodobého podávání do progrese nebo nepřijatelné toxicity. Oproti tomu kombinované venetoklaxové režimy využívají časově omezenou léčbu (12 měsíců v 1. linii, 24 měsíců u relapsu/refrakterní choroby), což významným způsobem nákladnost léčby snižuje. Farmakoekonomická analýza dospěla k závěru, že režim VG je v první linii nákladově efektivnější než ibrutinib nebo kombinace bendamustin + rituximab (72). Analýza léčby ibrutinibem ukázala, že jeho cena v 1. linii u nemocných bez aberace *TP53* by musela být nižší o 72 %, aby bylo dosaženo nákladové efektivity (73). Tab. 3 shrnuje porovnání mezi typickými vlastnostmi venetoklaxu a BTK inhibitorů.

Algoritmus léčby CLL v podmínkách České republiky

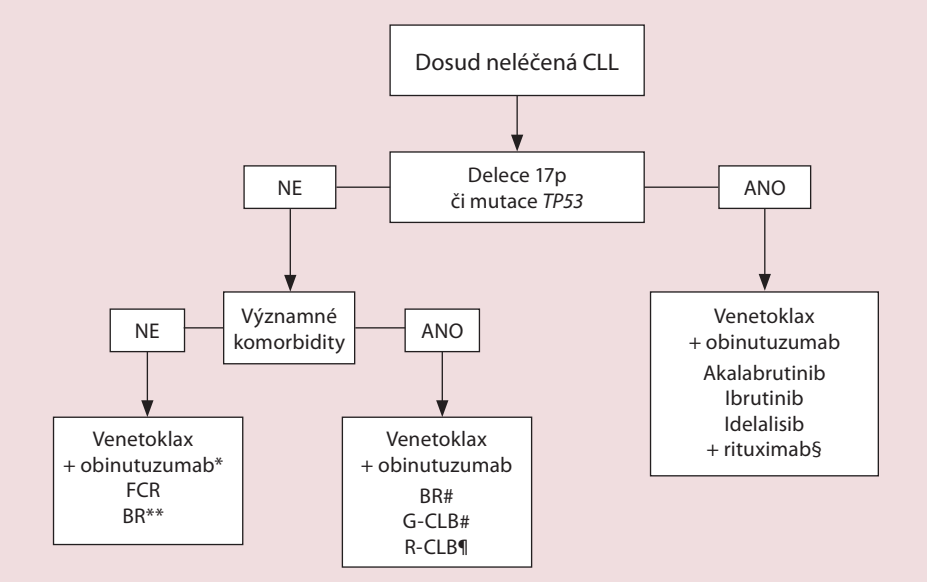
Při terapii dosud neléčených nemocných je zásadním prediktivním faktorem aberace *TP53* (vyskytuje se u cca 10 % neléčených nemocných indikovaných k léčbě) – v tom případě je indikována cílená léčba BTK inhibitorem či režimem venetoklax + obinutuzumab (VG) vzhledem k tristním výsledkům chemoimunoterapie. Ta je v současnosti v podmínkách České republiky dosud využívána pouze v těchto situacích: a) v případě nesplnění úhradových podmínek (zejména výkonnostní stav > 1) u starších komorbidních nemocných, kde je jinak léčbou volby režim VG; b) u mladších nemocných bez závažných komorbidit (režim FCR), kde dosud cílené preparáty nemají stanovenou úhradu, avšak v blízké budoucnosti lze očekávat schválení úhrady pro režim VG i u této skupiny nemocných; c) jako léčebnou alternativu v případě vysoce příznivé biologické prognózy (mutovaný IGHV a příznivá cytogenetika, zejména delece 13q). V případě nutnosti léčby CLL a zároveň přítomnosti autoimunitní cytopenie (zejména autoimunitní hemolytické anémie) lze s výhodou použít režim RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) (74, 75). Algoritmus léčby 1. linie je shrnut na Obr. 1.

Tab. 3. *Vybrané typické charakteristiky venetoklaxu vs. BTK inhibitorů*

	Venetoklax (VG, VR)	Inhibitory BTK
Časté kontroly/potřeba hospitalizace v úvodu	+	-
Časově omezená léčba	+	-
Dosažení negativity MRN	++	-
Prediktivní význam *TP53* pro PFS	+	+
Prediktivní význam IGHV pro PFS	+	-
Neutropenie	++	+
Srdeční toxicita	-	+
Krvácení	-	+
Lékové interakce	+	+
Nákladnost léčby	+	++

VR – rituximab + rituximab, VG – venetoklax + obinutuzumab, BTK – Brutonova tyrosinkináza

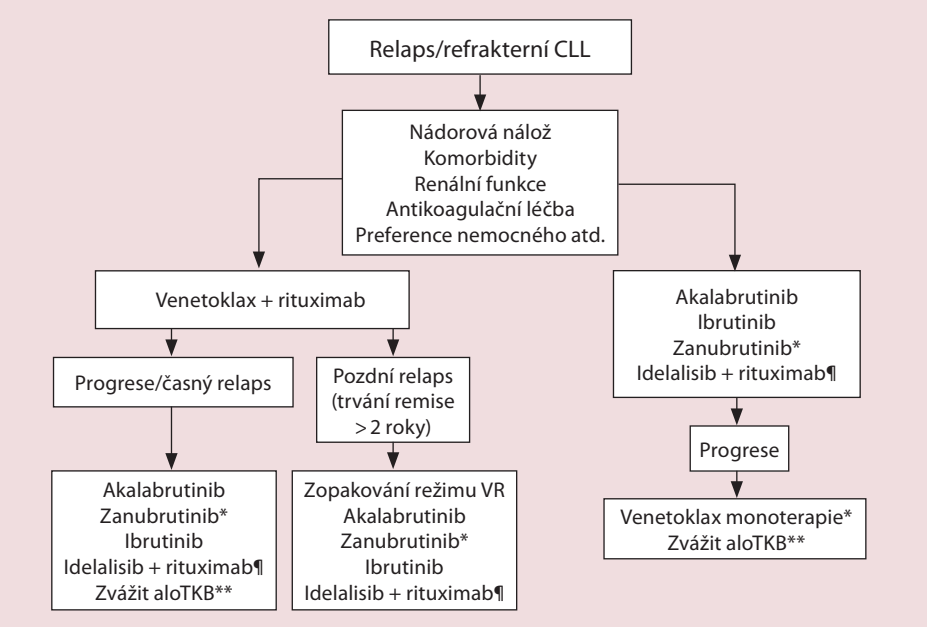
Obr. 1. *Algoritmus léčby CLL v 1. linii*



**režim t. č. nemá stanovenou úhradu v ČR, nutno žádat o úhradu revizního lékaře; **u nemocných > 65 let; #při nemožnosti použít režim venetoklax + obinutuzumab (kontraindikace venetoklaxu či nesplnění úhradových podmínek, např. výkonnostní stav > 1) či příznivé biologické prognóze (mutovaný IGHV, absence delece 11q); §u těžce komorbidních nemocných; ¶při nemožnosti použití jiných preparátů. R – rituximab, BR – bendamustin + rituximab, FCR – fludarabin + cyklofosfamid + rituximab, G-CLB – obinutuzumab + chlorambucil, R-CLB – rituximab + chlorambucil*

Léčbě relabující/refrakterní CLL v současné době již zcela dominují cílené preparáty, kromě režimu venetoklax + rituximab (VR) a BTK inhibitorů (akalabrutinib, ibrutinib) lze výjimečně využít kombinaci rituximabu s idelalisibem (inhibitor fosfatidylinositol-3 kinázy), pokud nelze použít předchozí dvě skupiny preparátů. Při selhání jedné z těchto dvou skupin se přechází na léčbu alternativní léčebnou skupinou ve smyslu BTK inhibitor ⇨ venetoklax a obráceně. Algoritmus léčby relapsu/refrakterní CLL zobrazuje Obr. 2.

Obr. 2. *Algoritmus léčby relapsu/refrakterní CLL*



**preparát nemá stanovenou úhradu, nutno žádat o úhradu revizního lékaře; ¶při nemožnosti použití jiných preparátů; **u mladších nemocných bez závažných komorbidit, zejména při přítomnosti aberace TP53*

Závěr a výhled do budoucna

Cílené inhibitory patří v současné době mezi hlavní možnosti léčby u dosud neléčené i relabující/refrakterní CLL. Mezi stěžejní výhody kombinovaných venetoklaxových režimů patří vysoká účinnost umožňující dosažení negativity MRN, poměrně úzké spektrum nežádoucích účinků a časově omezená léčba snižující zátěž pro nemocného a finanční toxicitu. V nejbližší budoucnosti lze na základě výsledků studie CLL13 (76) očekávat rozšíření možnosti použití režimu venetoklax + obinutuzumab (VG) u mladších nemocných bez významných komorbidit.

BTK inhibitory nabízejí jednoduchost léčby bez nutnosti hospitalizací ci častých kontrol; je však více nehematologické toxicity.

Aktuální otázkou, kterou řeší v současné době randomizované studie (např. MAJIC či CLL17) je, zda je výhodnější kombinace venetoklaxu s BTK inhibitorem či anti-CD20 protilátkou. Zásadním problémem z hlediska prognózy je aktuálně léčba nemocných, u kterých došlo k selhání venetoklaxu i BTK inhibitoru. Zde se jako nadějný preparát jeví pirtobrutinib, BTK inhibitor 3. generace, který prokázal účinnost i u nemocných předléčených ibrutinibem (77) a je nyní zkoušen v rámci randomizovaných studií 3. fáze. Ve střednědobém horizontu by mohl vývoj léčby CLL směřovat u části nemocných již v rámci léčby 1. linie k tripletům kombinujícím venetoklax, BTK inhibitor a obinutuzumab. Bude též nabývat na významu konsolidační/udržovací léčby v případě pozitivní MRN.

Tato publikace byla podpořena programem COOPERATIO (výzkumná oblast ONCO) a RVO (MZO 00179906).

Prohlášení autora o finanční spolupráci autora s farmaceutickými společnostmi: člen odborného poradního sboru: AbbVie, AstraZeneca; úhrada cestovních nákladů: AbbVie, AstraZeneca, Janssen; přednášející: Abbvie, AstraZeneca; konzultace – AbbVie, AstraZeneca, Roche.

LITERATURA

1. Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. Br J Haematol. 2007;139(5):809-819.
2. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. Eur J Haematol. 2008;81(4):253-258.
3. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, et al. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. Haematologica. 2020.
4. Burger JA. Targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia is changing the therapeutic landscape. Curr Opin Oncol. 2012;24(6):643-649.
5. Thurmes P, Call T, Slager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2008;49(1):49-56.
6. Panovska A, Doubek M, Brychtova Y, et al. Chronic lymphocytic leukemia and focusing on epidemiology and management in everyday hematologic practice: recent data from the Czech Leukemia Study Group for Life (CELL). Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010;10(4):297-300.
7. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46(2):219-234.
8. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. Cytometry B Clin Cytom. 2018;94(1):121-128.
9. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-2760.
10. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(1):23-33.
11. Smolej L, Vodarek P, Ecsiova D, et al. Chemoimmunotherapy in the First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukaemia: Dead Yet, or Alive and Kicking? Cancers (Basel). 2021;13(13).
12. Gellhorn A, Hyman GA, Ultmann JE. Chlorambucil in treatment of chronic lymphocytic leukemia and certain lymphomas. J Am Med Assoc. 1956;162(3):178-183.
13. Rai KR. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343:1750-1757.
14. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2009;114(16):3382-3391.
15. Eichhorst BF. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2006;107:885-891.
16. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9583):230-239.
17. Flinn IW. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. Journal of Clinical Oncology. 2007;25:793-798.
18. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9747):1164-1174.
19. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leuke-

mia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. J Clin Oncol. 2012;30(9):980-988.
20. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016;127(2):208-215.
21. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2012;30(26):3209-3216.
22. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):928-942.
23. Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, et al. Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). Hemasphere. 2020;4(1):e336.
24. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014;370(12):1101-1110.
25. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia. 2015;29(7):1602-1604.
26. Mulligan SP, Gill DS, Turner P, et al. A Randomised Dose De-Escalation Safety Study of Oral Fludarabine, {+/-}Oral Cyclophosphamide and Intravenous Rituximab (OFOCIR) As First--Line Therapy of Fit Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) Aged >=65 Years - End of Recruitment Analysis of Response and Toxicity of the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) and CLL Australian Research Consortium (CLLARC) CLL5 Study. ASH Annual Meeting Abstracts. 2012;120(21):436.
27. Smolej L, Brychtova Y, Cmunt E, et al. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide combined with rituximab in the first-line treatment of elderly/comorbid patients with chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): long-term results of project Q-lite by the Czech CLL Study Group. Br J Haematol. 2021;193(4):769-778.
28. Burger JA. Inhibiting B-cell receptor signaling pathways in chronic lymphocytic leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2012;7(1):26-33.
29. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014;371(3):213-223.
30. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol. 2019;94(12):1353-1363.
31. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2015;373(25):2425-2437.
32. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med. 2018;379(26):2517-2528.
33. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2019;381(5):432-443.
34. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. Blood. 2022;140(2):112-120.
35. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 621 ibrutinib-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States: a real-world analysis. Haematologica; 2018;103(5):874-879. doi: 10.3324/haematol.2017.182907. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29419429; PMCID: PMC5927982.
36. Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;136:56-63.
37. Lasica M, Tam CS. Management of Ibrutinib Toxicities: a Practical Guide. Curr Hematol Malig Rep. 2020;15(3):177-186.
38. Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2019;133(12):1298-1307.
39. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. Leukemia. 2020;34(3):787-798.
40. Seymour JF, Byrd JC, Ghia P, et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. Blood. 2023;142(8):687-699.
41. Burger JA, Sivina M, Jain N, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2019;133(10):1011-1019.
42. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. NEJM Evid. 2022;1(7).
43. Danilov AV, Persky DO. Incorporating acalabrutinib, a selective next-generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, into clinical practice for the treatment of haematological malignancies. Br J Haematol. 2021;193(1):15-25.
44. Thompson PA, Burger JA. Bruton's tyrosine kinase inhibitors: first and second generation agents for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Expert Opin Investig Drugs. 2018;27(1):31-42.
45. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2020;38(25):2849-2861.
46. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;395(10232):1278-1291.
47. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021;39(31):3441-3452.
48. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023;388(4):319-332.
49. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2014;370(11):997-1007.
50. Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. Blood. 2018;132(23):2446-2455.
51. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2019;37(16):1391-1402.
52. Spacek M, Smolej L, Simkovic M, et al. Idelalisib plus rituximab versus ibrutinib in the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia: A real-world analysis from the Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Registry (CLLEAR). Br J Haematol. 2023;202(1):40-47.
53. Ryan CE, Davids MS. BCL-2 Inhibitors, Present and Future. Cancer J. 2019;25(6):401-409.
54. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016;17(6):768-778.
55. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2016;374(4):311-322.
56. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004;127(1):3-11.
57. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011;364(19):1844-1854.
58. Gribben JG. Practical management of tumour lysis syndrome in venetoclax-treated patients with chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2020;188(6):844-851.
59. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(12):1107-1120.
60. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 2019;380(23):2225-2236.
61. Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. Leukemia. 2016;30(4):929-936.
62. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. J Clin Oncol. 2019;37(4):269-277.
63. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(9):1188-1200.
64. Dreger P. Is There a Role for Cellular Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia? Cancer J. 2021;27(4):297-305.
65. Tournilhac O, van Gelder M, Eikema DJ, et al. The European landscape on allogeneic haematopoeietic cell transplantation in Chronic Lymphocytic Leukaemia between 2009 and 2019: a perspective from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2023;58(6):621-624.
66. Mancikova V, Smida M. Current State of CAR T-Cell Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia. Int J Mol Sci. 2021;22(11).
67. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. Blood Adv. 2022;6(15):4553-4557.
68. Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2017;129(11):1469-1479.
69. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. Blood. 2022;140(8):839-850.
70. Shanafelt TD, Borah BJ, Finnes HD, et al. Impact of ibrutinib and idelalisib on the pharmaceutical cost of treating chronic lymphocytic leukemia at the individual and societal levels. J Oncol Pract. 2015;11(3):252-258.
71. Hilal T, Betcher JA, Leis JF. Economic Impact of Oral Therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia-the Burden of Novelty. Curr Hematol Malig Rep. 2018;13(4):237-243.
72. Davids MS, Chatterjee A, Ravelo A, et al. Cost-Effectiveness of a 12-Month Fixed Duration of Venetoclax in Combination with Obinutuzumab in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia in the United States. Blood. 2019;134(Supplement_1):4741.
73. Patel K, Isufi I, Kothari S, et al. Cost-Effectiveness of First-Line Ibrutinib versus Third-Line in Patients with Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 2020;136(17):1946-1955.
74. Simkovic M, Vodarek P, Motyckova M, et al. Rituximab, Cyclophosphamide and Dexamethasone (RCD) Chemoimmunotherapy for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia. Eur J Clin Invest. 2021;51(4):e13421.
75. Smolej L, Špaček M, Pospíšilová, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie 2021. Transfuze Hematol. dnes 2021;27(1):91-106.
76. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023;388(19):1739-1754.
77. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023;389(1):33-44.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.053

Využití imunoterapie a cílené léčby u Richterovy transformace

Tereza Líkařová, Martin Špaček
I. interní klinika – klinika hematologie VFN v Praze a 1. LF UK, Praha

Richterův syndrom (RS) je závažnou komplikací chronické lymfocytární leukemie, která se ročně vyskytuje ve 2–10 % případů. I přes nové modality léčby na poli hematoonkologie zůstává RS zásadní klinickou výzvou. Tato kazuistika prezentuje případ pacienta, u kterého i přes využití různých novodobých léčebných přístupů nedošlo ke kontrole onemocnění. Tento případ tak demonstruje krajně nepříznivou prognózu pacientů s RS a klinickou naléhavost vývoje nových terapeutických přístupů.

Klíčová slova: Richterův syndrom, cílená terapie, imunoterapie, nové léčebné preparáty.

The use of immunotherapy and targeted therapy in Richter's transformation

Richter´s syndrome (RS) is a serious complication of chronic lymphocytic leukemia, occurring yearly in 2–10 % of cases. Despite new treatment modalities in the field of haematooncology, RS remains a major clinical challenge. This case report presents a patient in whom disease control was not achieved despite the use of various novel therapeutic approaches. This case thus demonstrates the extremely unfavorable prognosis of RS patients and the clinical urgency of developing new therapeutic approaches.

Key words: Richter´s syndrome, targeted therapy, immunotherapy, new therapeutic agents.

Úvod

Richterův syndrom (RS) je transformace chronické lymfocytární leukemie (CLL) do agresivního lymfomu. Typickým histologickým obrazem je difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), který se vyskytuje v 80–90 % případů, v menším procentu se můžeme setkat s Hodgkinovým lymfomem či Burkittovým lymfomem. Zatímco CLL se vyznačuje mírným průběhem, při kterém až 1/3 pacientů zůstává dlouhodobě bez léčby, Richterova transformace je charakteristická svou agresivitou, chemorezistencí a krajně nepříznivou prognózou. U nemocných s DLBCL v rámci Richterovy transformace je standardem léčby 1. linie chemoimunoterapie R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison), která však oproti de novo DLBCL v této skupině dosahuje výrazně horších výsledků s mediánem přežití pod 12 měsíců. U mladých pacientů bez závažných komorbidit je v případě dosažení odpovědi po indukční léčbě indikovaná i allogenní transplantace krvetvorných buněk (alloSCT). Nástup nových cílených molekul, především inhibitorů Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi), či inhibitoru BCL-2 venetoklaxu, přinesl naději na zlepšení prognózy u pacientů s RS ve všech věkových skupinách. Z dosavadních dat se ovšem zdá, že vzhledem k agresivní proliferaci nádorových buněk je účinnost nových léčiv v monoterapii nedostatečná. Z toho důvodu se momentálně pozornost upírá ke kombinacím cílených preparátů a chemoimunoterapie, nebo několika cílených léčiv. Objevují se i data podporující využití terapie CAR-T lymfocyty, a to i přesto, že její účinnost u CLL je nižší než u jiných non-hodgkinských lymfomů. Následující kazuistika prezentuje případ mladého pacienta s rozvojem Richterovy transformace do DLBCL, u kterého i přes využití kombinace chemoterapie, buněčné terapie a cílených preparátů, které jsou aktuálně dostupné v České republice, nebylo dosaženo kontroly onemocnění, což následně znemožnilo i indikovanou alloSCT.

Kazuistika

48letému pacientovi byla v roce 2011 diagnostikována CLL. Pacient byl v té době, kromě dobře kompenzované arteriální hypertenze, zcela bez komorbidit. Vzhledem k absenci symptomů a klinickému stadiu (KS) Rai 0/Binet A byla zvolena strategie watch and wait. Postupně docházelo k nárůstu absolutního počtu lymfocytů, a to až do března roku 2018, kdy byl pacient s hyperleukocytózou 350×10^9/l při zdvojovacím času lymfocytů pod 6 měsíců předán

MUDr. Tereza Líkařová
Interní klinika – klinika hematologie VFN v Praze a 1. LF UK, Praha
Tereza.Likarova@vfn.cz

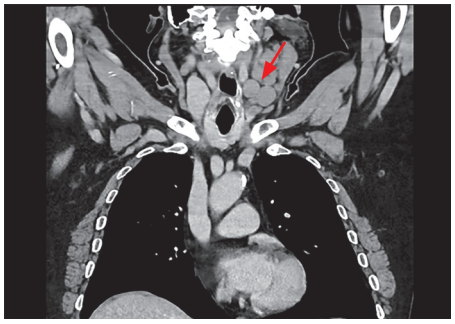
Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):282-286
Článek přijat redakcí: 21. 7. 2023
Článek přijat k publikaci: 13. 8. 2023

do péče naší kliniky. V rámci stagingu byla prokázána splenomegalie (216 × 119 × 86 mm) a adenomegalie v obou axilách a intraabdominálně s největším paketem uzlin v jaterním hilu (44 × 45 × 79 mm). Pacient byl v té době zcela asymptomatický, performance status ECOG 0. Z prognostických faktorů byl prokázán nemutovaný stav IgHV a trizomie chromozomu 12. Pro rychlou akceleraci choroby v posledních měsících a vysokou laktátdehydrogenázu (LDH) 15,6 µkat/l byla provedena exstirpace axilární uzliny, při které byla vyloučena Richterova transformace a stanovena histologická diagnóza agresivní CLL. Pacient byl následně léčen 6 cykly kombinace FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab) a bez závažnějších komplikací dosáhl na konci srpna 2018 parciální remise (PR) s reziduální lymfadenopatií do 2 cm a mírnou splenomegalií (169 × 108 × 144 mm) a detekovatelnou měřitelnou reziduální chorobou (MRD) v periferní krvi (PK, 0,4 %).

V říjnu 2020 došlo k progresi, Rai II/Binet B, s lymfocytózou 13,8 × 10^9/l, LDH 10,9 µkat/l a klinicky s nově hmatnou krční lymfadenopatií, bez B-symptomů. PET/CT potvrdilo progresi generalizované adenomegalie s velikostí uzlin do 4 cm (SUV max 7,4 při SUV jater 3,2) a mírnou splenomegalií. Pacient v této době nesplňoval kritéria k zahájení terapie CLL, ovšem k vyloučení Richterovy transformace byla indikována trepanobiopsie a core-cut biopsie lymfatické uzliny v pravém nadklíčku. Exstirpace uzliny nebyla v tomto případě indikována ve snaze o nižší chirurgickou invazivitu, následkem byl však kvantitativně omezený punkční vzorek s nálezem agresivní formy CLL/SLL, bez průkazu Richterovy transformace. Nález v kostní dřeni prokázal 60–70 % infiltraci buňkami CLL, geneticky opět přítomna trizomie 12, bez delece genu ATM, či aberace TP53. Pacient byl nadále observován s plánem kontrolního PET/CT v časném termínu, tj. v březnu 2021. Při tomto vyšetření byla potvrzena další progrese splenomegalie a vysoce akumulující generalizovaná lymfadenopatie. Laboratorně byla přítomna leukocytóza 208 × 10^9/l, autoimunitní hemolytická anémie s Hb 91 g/l a neutropenie 1,6 × 10^9/l. Zároveň došlo k akcentaci klinických potíží s pocitem tlaku v krku při krční lymfadenopatii doprovázené myalgiemi a artralgiemi. Byla zahájena léčba ibrutinibem ve standardní dávce 420 mg/den. Pacient snášel terapii velmi dobře a při restagingu v srpnu 2021 bylo potvrzeno dosažení PR, pouze s hraniční reziduální lymfadenopatií a splenomegalií.

K další progresi došlo bohužel již v červenci 2022, kdy dominoval především rychlý nárůst krčních lymfatických uzlin vlevo bez doprovodných celkových příznaků. Nález na PET/CT popisoval výrazně zvětšené lymfatické uzliny vlevo na krku (Obr. 1 – 32 × 27 mm) s SUV max. až 16,5 (ve srovnání s SUV jater 3,1) a dále lymfadenopatii supraklavikulárně vlevo, pod bifurkací aorty, v plicním hilu vpravo a v pánvi. Krevní obraz byl v normě, LDH 4 µkat/l, v periferní krvi 4,4 % buněk CLL dle průtokové cytometrie, geneticky trizomie 12, bez nových odchylek. Z biopsie exstirpované krční lymfatické uzliny byla následně stanovena diagnóza DLBCL, non-GC (ABC fenotyp). Pacient byl indikován k léčbě 6 cykly R-CHOP s následnou alloSCT. Druhý cyklus chemoimunoterapie byl odložen pro covid pozitivitu s lehkými chřipkovými příznaky přeléčenou molnupiravirem. Po třetím cyklu bohužel došlo k signifikantní progresi nad- i pod-brániční lymfadenopatie a splenomegalie a pacient byl indikován k salvage chemoterapii kombinací R-ESHAP (rituximab, etoposid, methylprednisolon, vysokodávkovaný cytarabin, cisplatina) s následnou léčbou CAR-T lymfocyty (axicabtagene ciloleucel) a alloSCT. Po dvou cyklech R-ESHAP nebylo dosaženo žádné odpovědi a stav byl hodnocen jako stabilní choroba. V únoru 2023 po standardní lymfodepleci fludarabinem a cyklofosfamidem byly nemocnému podány CAR-T lymfocyty. Průběh následné hospitalizace byl komplikován syndromem z uvolnění cytokinů 1. stupně a febrilní neutropenií. Po standardním managementu a cílené ATB terapii byl pacient v dobrém stavu, s reparovaným krevním obrazem propuštěn z hospitalizace 17. den po převodu buněk. Dle restagingového PET/CT jeden měsíc po léčbě byla prokázána PR s reziduální akumulující lymfadenopatií vlevo na krku a v plicních hilech a mírná splenomegalie. Kostní dřeň byla bez infiltrace, MRD negativní (senzitivita 10e-5). V rámci přemosťovací terapie před alloSCT byla zahájena terapie lenalidomidem. Ve snaze o udržení co nejlepšího před-transplantačního stavu byla dávka lenalidomidu, s ohledem na nedávné infekční a cytopenické komplikace, redukována na 15 mg 1× denně (21 dní + 7 dní pauza). Při kontrole po prvním cyklu byla zjištěna progrese krční lymfadenopatie, což znemožnilo pokračovat k plánované alloSCT. V rámci následné léčby byla nejprve zvažována radioterapie, která byla zrušena v návaznosti na PET/CT, kde byla prokázána progrese generalizované lymfadenopatie a nová vícečetná ložiska sleziny a kostní dřeně (Obr. 2).

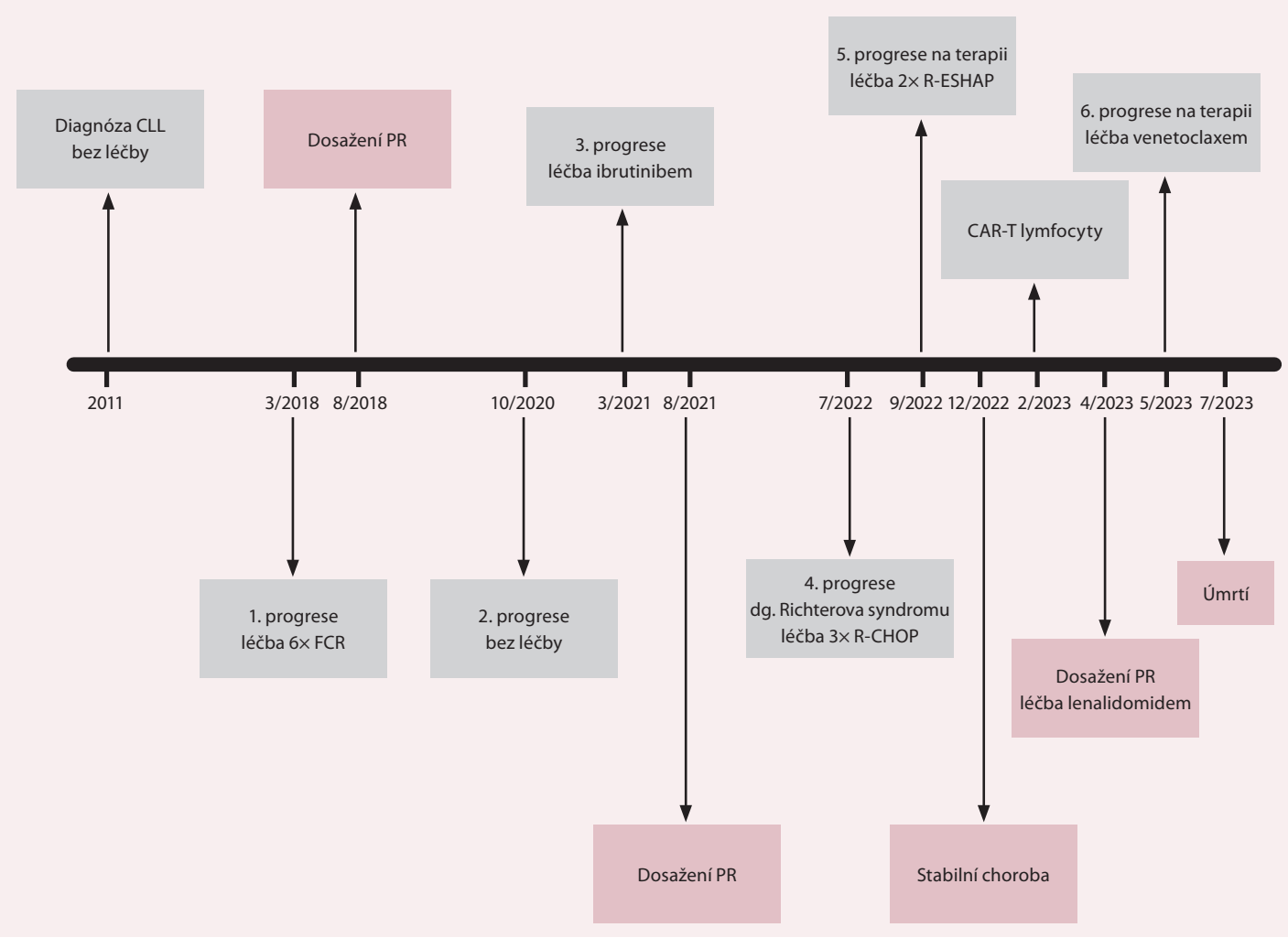
Obr. 1. *CT snímek se zobrazením krční lymfadenopatie vlevo při diagnóze RS 7/2022*



Obr. 2. *PET/CT topogram zobrazující generalizovanou progresi RS na léčbě lenalidomidem 5/2023*



Obr. 3. *Vývoj onemocnění v čase*



Z histologie lymfatické uzliny na krku byl opět potvrzen DLBCL, non-GC (ABC) fenotyp. V rámci prefáze byla zahájena terapie kortikoidy (puls prednisonu 100 mg/den na 5 dní) a pro vyšší zánětlivé parametry byl pacient zajištěn ATB. Klinický stav se nadále horšil, a proto byl na konci května 2023 pacient přijat na lůžkové oddělení k nastavení další terapie. Vstupně KS IV B s váhovým úbytkem 8 kg za měsíc a nočním pocením, rychle progredující pancytopenie, těžká neutropenie, hyperkalcemie a významné nechutenství. Hyperkalcemie byla korigována konzervativně s dobrým efektem. Stran základní terapie byla jako ultimum refugium podána žádost o schválení venetoklaxu, který dosahuje výborných výsledků u R/R CLL a u našeho pacienta zatím nebyl použit v rámci předchozích linií léčby. Bohužel i zahájení terapie venetoklaxem bylo bez signifikantního efektu a pacient do dvou měsíců umírá pod obrazem progrese RS.

Diskuze

Richterova transformace je vzácnou, ale závažnou komplikací CLL, která je ročně diagnostikována u 2–10 % případů. Klinické podezření vzniká především, když dojde k rychlé akceleraci choroby, která se typicky prezentuje B-symptomy, vysokou LDH a rychlým nárůstem lymfadenopatie, často pouze v jedné lokalitě. V takových případech by mělo následovat PET/CT vyšetření (1). S příchodem nových molekul do léčby CLL došlo u Richterova syndromu ke změnám nejen v terapeutické oblasti, ale i v diagnostické. Například předchozí léčba BTK inhibitory či idelalisibem může významně snižovat FDG aviditu na PET/CT (u pacientů léčených pouze chemoimunoterapií je suspektní z Richterovy transformace SUV max > 10, zatímco u pacientů léčených BTK inhibitory či idelalisibem je suspektní již SUV max > 5) (2).

Dalším nezbytným krokem ke stanovení diagnózy je cílená biopsie z lokality s nejvyšší FDG aviditou. Preferenčně volíme exstirpaci lymfatické uzliny, vzhledem k omezené výtěžnosti z core-cut biopsií. Pokud dochází k rozvoji cytopenie, může k diagnóze přispět i vyšetření kostní dřeně.

Pokud je diagnóza Richterovy transformace potvrzena, prognóza je i k dnešnímu dni stále krajně nepříznivá a dle retrospektivních studií se délka přežití odhaduje na 6–12 měsíců (1). Důležitým aspektem z hlediska prognózy je údaj o předchozí léčbě CLL, přičemž přežití se zásadně liší mezi skupinami nepředléčených a předléčených pacientů (OS 46,3 měsíců vs. 7,8 měsíců) (3). Některá data navíc naznačují, že při předchozí léčbě cílenými preparáty, jako jsou BTKi, nebo venetoklax, medián přežití dále klesá až na 3–4 měsíce (4). Náš pacient byl před diagnózou Richterovy transformace léčen 2 liniemi terapie v rámci CLL včetně ibrutinibu, čímž se tedy řadí do rizikové kategorie. Dalším prognostickým faktorem je klonální

příbuznost DLBCL a původní CLL, která se stanovuje analýzou molekulární klonality přestavby IGHV-D-J genu. Rossi et al. v roce 2010 publikoval studii, která u 86 pacientů s RS prokázala, že i přes stejnou klinickou prezentaci v začátku onemocnění, mají nemocní s klonálně nepříbuznou chorobou signifikantně delší celkové přežití (cca 20 % případů, OS 62,5 měsíců vs. 14,2 měsíců u klonálně příbuzného onemocnění) (5).

Léčba první linie u Richterova syndromu je založena na anthracyklinovém režimu R-CHOP. Údaje o jeho účinnosti máme například z prospektivní studie fáze II, kde bylo léčeno 15 pacientů s RS s celkovou odpovědí (ORR) v 67 %, s dosažením kompletní remise (CR) v 7 % a s mediánem přežití bez události (PFS) 10 měsíců (6).

U mladých nemocných bez významných komorbidit je v rámci konsolidace indikovaná i alloSCT, která v současné době jako jediná léčebná alternativa umožňuje dosažení dlouhotrvající remise. To bylo potvrzeno i v rámci studie MD Anderson z roku 2006, kde ze 148 pacientů s RS 20 podstoupilo alloSCT. Tříleté přežití transplantovaných pacientů dosahovalo 75 %, zatímco medián přežití u všech sledovaných byl pouze 8 měsíců. Zajímavé je, že se také významně lišilo procento přežití ve třech letech v závislosti na hloubce remise před transplantací (při dosažení CR 75 %, při nedosažení odpovědi pouze 21 %) (7). Skupina pacientů vhodných k alloSCT bohužel tvoří méně než 50 % diagnostikovaných s Richterovým syndromem (2). Naše kazuistika navíc ukazuje, že nedosažení kontroly onemocnění, může vyřadit i pacienty, kteří by jinak byli vhodnými adepty k alloSCT.

Pro skupinu netransplantabilních představují další možnosti např. buněčná terapie, nebo cílená léčba. Vzhledem k výborné účinnosti CAR-T lymfocytů u pacientů s de novo DLBCL, včetně chemorefrakterních, je racionální usilovat o jejich využití i v rámci léčby Richterovy transformace. Spolehlivá data z prospektivních klinických studií ovšem zatím chybí. Poté, co náš pacient již s diagnostikovaným RS progredoval na dvou liniích chemoimunoterapie, zvolili jsme využití axicabtagene ciloleucelu, který podpořila i malá prospektivní studie publikovaná v roce 2020. V této studii 9 pacientů s RS podstoupilo léčbu CAR-T lymfocyty. Při mediánu sledování 6 měsíců bylo 7 z nich v trvající remisi onemocnění (5 CR, 2 PR), 1 zemřel na infekční komplikace, a jen v jednom případě došlo k progresi onemocnění (8). Z aktuálně běžících klinických studií stojí za zmínku studie ZUMA-25, která má za cíl podrobněji zhodnotit účinnost brexucabtagene autoleucelu u pacientů se vzácnými relabujícími či refrakterními (R/R) B-nonhodgkinskými lymfomy (B-NHL), včetně R/R Richterovy transformace (9). Z bispecifických protilátek je u Richterovy transformace aktuálně hodnocen epcoritamab v rámci studie Ib/II Epcore CLL-1. Předběžné výsledky jsou povzbudivé (ORR 60 %, CR 50 % ve skupině 10 pacientů s RS), ale finální vyhodnocení dat při delším sledování zatím není dostupné (10).

Z cílených preparátů jsou v terapii RS nejčastěji jmenovány BTKi, PD-1/PD-1L inhibitory a venetoklax. BTKi v monoterapii dosahují u Richterovy transformace průměrných výsledků, alespoň dle studie fáze I/II s akalabrutinibem, kde bylo dosaženo odpovědi ve 40 % s mediánem PFS 3,2 měsíců (11), a dle studie fáze I/II Bruin s nekovalentním BTKi pirtobrutinibem, kde ORR byla 54 % při mediánu trvání odpovědi 8,6 měsíců (12). Zajímavé poznatky o PD-1/PD-1L inhibitorech přinesla studie fáze II s pembrolizumabem, kde bylo prokázáno, že exprese PD-1 je asociovaná s předchozí léčbou ibrutinibem a je častější na buňkách DLBCL než na CLL buňkách. U některých pacientů v této studii navíc došlo po léčbě pembrolizumabem k dekompenzaci CLL a k trombocytopenii vyžadující modifikaci léčebného protokolu s cílem kontroly obou chorob. Procento dosažených odpovědí bylo 44 % (2, 13). Velmi dobrých výsledků dosáhl inhibitor antiapoptotického proteinu BCL-2 venetoklax ve studii fáze II, kdy byl podán 25 pacientům s RS v kombinaci s chemoimunoterapií, konkrétně režimem R-EPOCH (rituximab, etoposid, prednison, vincristin, cyklofosfamid, doxorubicin). Odpovědi bylo dosaženo v 62 %, kompletní remise v 50 % a medián přežití byl 19,6 měsíců (14). Pozoruhodné je především vysoké procento dosažených kompletních remisí, které je velkým benefitem především u pacientů směřovaných k alloSCT.

Dalším preparátem zvažovaným v terapii RS je imunomodulační látka lenalidomid, která prokázala účinnost u R/R CLL (15) a také v rámci retrospektivních studií z reálného světa i u DLBCL (16). U našeho pacienta byla podána v monoterapii jako přemosťovací terapie před transplantací, bohužel bez prokazatelného efektu.

Závěr

Jak demonstruje naše kazuistika, i v době, kdy je pro pacienty s non-hodgkinskými lymfomy k dispozici celé spektrum terapeutických možností, zůstává Richterova transformace zásadní nenaplněnou potřebou klinické praxe. V současnosti probíhá řada studií fáze I-II, které se zabývají hodnocením efektivity a bezpečnosti CAR-T lymfocytů, bispecifických protilátek, nebo kombinací několika cílených léků, případně cílených léků s chemoimunoterapií. Vzácnost diagnózy ale omezuje realizaci robustních prospektivních studií, které by vedly k jasné standardizaci léčebného postupu. I přesto nové poznatky o biologii choroby a rozšíření možností cílené a imunologické léčby přináší naději, že do budoucna bude možné pacientům s Richterovým syndromem, včetně netransplantabilních, nabídnout efektivnější terapii, která povede ke zlepšení jejich prognózy.

LITERATURA

1. Ryan CE, Davids MS. Practical Management of Richter Transformation in 2023 and Beyond. Am Soc Clin Oncol Educ Book [Internet]. 2023;43(e390804) [cited 2023 Jul 1]. doi: 10.1200/EDBK_390804.
2. Briski R, Taylor J. Treatment of Richter Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Modern Era. Cancers (Basel) [Internet]. 2023;15(6):1857 [cited 2023 Jul 1]. doi: 10.3390/cancers15061857.
3. Wang Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of Richter transformation: experience of 204 patients from a single center. Haematologica [Internet]. 2020;105(3):765-773 [cited 2023 Jul 2]. doi: 10.3324/haematol.2019.224121.
4. Davids MS, et al. Richter's syndrome (RS) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) on novel agent therapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book [Internet]. 2017;35(15):7505 [cited 2023 Jul 2]. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7505.
5. Rossi D, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. Blood [Internet]. 2011;117(12):3391-3401 [cited 2023 Jul 3]. doi: 10.1182/blood-2010-09-302174.
6. Langerbeins P, et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. Am J Hematol [Internet]. 2014;89(12):E239-E243 [cited 2023 Jul 4]. doi: 10.1002/ajh.23841.

7. Tsimberidou AM, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. J Clin Oncol [Internet]. 2006;24(15):2343-2351 [cited 2023 Jul 6]. doi: 10.1200/JCO.2005.05.0187.
8. Kittai AS, et al. Clinical activity of axicabtagene ciloleucel in adult patients with Richter syndrome. Blood Adv [Internet]. 2020;4(19):4648-4652 [cited 2023 Jul 6]. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002783.
9. Study of Brexucabtagene Autoleucel in Adults With Rare B-cell Malignancies (ZUMA-25). In: Clinicaltrials.gov [Internet]. Updated 2023 Jul 3. [cited 2023 Jul 10]. Available from: Study of Brexucabtagene Autoleucel in Adults With Rare B-cell Malignancies – Full Text View – ClinicalTrials.gov.
10. Kater AP, et al. Subcutaneous Epcoritamab in Patients with Richter's Syndrome: Early Results from Phase 1b/2 Trial (EPCORE CLL-1). Blood [Internet]. 2022;140(Supplement 1):850-851 [cited 2023 Jul 10]. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-158298.
11. Eyre TA, et al. Acalabrutinib monotherapy for treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ACE-CL-001): analysis of the Richter transformation cohort of an open-label, single-arm, phase 1-2 study. Lancet Haematol [Internet]. 2021;8(12):e912-e921 [cited 2023 Jul 10]. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00305-7.
12. Wierda WG, et al. Efficacy of Pirtobrutinib, a Highly Selective, Non-Covalent (Reversible) BTK Inhibitor in Richter Transformation: Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. Blood [Internet]. 2022;140(Supplement 1):846-849 [cited 2023 Jul 10]. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-157058.
13. Ding W, et al. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. Blood [Internet]. 2017;129(26):3419-3427 [cited 2023 Jul 13]. doi: 10.1182/blood-2017-02-765685.
14. Davids MS, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. Blood [Internet]. 2022;139(5):686-689 [cited 2023 Jul 13]. doi: 10.1182/blood.2021011386.
15. Chanan-Khan A, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. J Clin Oncol [Internet]. 2006;24(34):5343-5349 [cited 2023 Jul 13]. doi: 10.1200/JCO.2005.05.0401.
16. Rodgers TD, et al. Efficacy of lenalidomide in high-risk diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol [Internet]. 2020;188(4):e33-e36 [cited 2023 Jul 13]. doi: 10.1111/bjh.16302.

SOLEN MEDICAL EDUCATION

VYSÍLÁME **PODCASTY**
www.solen.cz

Medicínské informace ze Solenu můžete získávat nejen v tištěné podobě, na kongresech nebo z on-line kurzů, ale máme i podcastový kanál.

- Osmidílná **série podcastů** o závratích z pohledu různých odborností pro vaše pacienty
- Ochrana osobních údajů ve zdravotnictví – praktické otázky a odpovědi
- Děti a zdravotní rizika při cestách do zahraničí
- Právní aspekty zaměstnávání osob se zdravotním postižením
- Onemocnění srdce, nebo rozvinutí stresové reakce v panickou poruchu?
- Paliativní medicína – sdělení nepříznivé zprávy



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

https://doi.org/10.36290/xon.2023.054

Nivolumab v léčbě předléčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou

Beatric Bencsiková
Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Nivolumab v kombinaci s nízkou dávkou ipilimumabu přinesly robustní a dlouhodobý klinický přínos se zvládnutelným bezpečnostním profilem u dříve léčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou/defektem mismatch repair proteinů (MSI-H/dMMR) při mediánu sledování 13,4 a 25,4 měsíců v multikohortové studii fáze 2 CheckMate 142. Na ASCO 2022 byla prezentována data účinnosti a bezpečnosti 5letého sledování. Účinek léčby potvrzují i zkušenosti v klinické praxi a konkrétní případ pacienta.

Klíčová slova: imunoterapie, kolorektální karcinom, chemoterapie, nivolumab.

Nivolumab in the treatment of pretreated patients with metastatic colorectal carcinoma with high microsatellite instability

Nivolumab in combination low-dose ipilimumab has provided a robust and long-term clinical benefit with a manageable safety profile in previously treated patients with metastatic colorectal carcinoma (mCRC) harboring high microsatellite instability/mismatch repair protein deficiency (MSI-H/dMMR) with a median follow-up of 13.4 and 25.4 months in the phase-2 multicohort CheckMate 142 study. The 5-year follow-up data on the efficacy and safety were presented at ASCO 2022. The effect of treatment has also been confirmed by clinical experience and a particular patient case.

Key words: immunotherapy, colorectal carcinoma, chemotherapy, nivolumab.

Úvod

Přibližně u 4 až 5 % pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) se vyskytuje fenotyp s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou/defektem mismatch repair proteinů (MSI-H/dMMR) (1, 2). Exprese MSI-H/dMMR má jak prognostickou, tak prediktivní hodnotu. Pacienti s diagnózou CRC v klinickém stadiu II s dMMR mají dobrou prognózu a nemají benefit z adjuvantní léčby 5-fluorouracilem (3, 4). U metastatického stadia CRC s dMMR je léčba chemoterapií obvykle méně účinná než u pacientů bez alterace MMR a představuje silnou prediktivní hodnotu pro klinickou účinnost checkpoint inhibitorů (5, 6, 7). Nivolumab je humánní monoklonální protilátka (HuMAb) izotypu G4 (IgG4), která se váže na receptor označovaný jako PD-1 (receptor programované buněčné smrti) a blokuje jeho interakci s PD-L1 a PD-L2. Vazba receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány na antigen prezentujících buňkách nebo mohou být na nádorových či jiných buňkách v mikroprostředí nádoru, má za následek inhibici proliferace T-buněk, utlumení jejich aktivity a blokádu cytotoxického působení. Nivolumab zesiluje odpověď T-buněk, včetně protinádorové odpovědi, blokádou vazby receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2. Cytotoxický T-lymfocytární antigen-4 (CTLA-4) je klíčový regulátor aktivity T-buněk. Ipilimumab je inhibitor kontrolního bodu imunitní reakce CTLA-4, blokuje inhibiční signály indukované signální drahou přes CTLA-4, zvyšuje počet reaktivních efektorových T-buněk, které se mobilizují, aby se zvýšil přímý imunitní účinek T-buněk proti nádorovým buňkám. Blokáda CTLA-4 může také snížit funkci regulačních T-buněk, což může také přispívat k protinádorové imunitní odpovědi. Ipilimumab může selektivně depletovat regulační T-buňky v nádorovém mikroprostředí, tím se zvýší poměr mezi intratumorálními efektorovými T-buňkami a regulačními T-buňkami, a to vede ke smrti nádorových buněk (8).

Absence opravných mechanismů při replikaci DNA vyvolává u MSI-H/dMMR fenotypu vysoké počty mutací v nádoru a predikuje tak vyšší pravděpodobnost odpovědi na léčbu checkpoint inibitory včetně nivolumabu. Klinická studie CheckMate 142 je multikohortová, nerandomizovaná studie fáze 2 hodnotící účinnost a bezpečnost nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem při léčbě me-



MUDr. Beatric Bencsiková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno
bencsikova@mou.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):287-289
Článek přijat redakcí: 17. 7. 2023
Článek přijat k publikaci: 17. 8. 2023

tastazujícího CRC s dMMR nebo MSI-H (9). Studie zahrnovala pacienty, u kterých došlo k progresi onemocnění během či po předchozí léčbě fluorpyrimidinem a oxaliplatinou nebo irinotekanem nebo tuto léčbu netolerovali. U pacientů, kteří podstoupili poslední předchozí léčbu jako adjuvantní, mělo dojít k progresi do 6 měsíců od ukončení této adjuvantní chemoterapie. Pacienti měli ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1 a byli zařazeni bez ohledu na stav PD-L1 v nádoru. Pacienti s aktivními mozkovými metastázami, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli ze studie vyloučeni. Celkem 119 pacientů bylo léčeno nivolumabem v dávce 3 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 60 minut v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 90 minut každé 3 týdny ve 4 dávkách s následnou monoterapií nivolumabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny. Léčba pokračovala, dokud byl pozorován klinický přínos, nebo dokud byla léčba tolerována. Hodnocení nádoru podle kritérií RECIST verze 1.1 bylo provedeno každých 6 týdnů během prvních 24 týdnů a dále každých 12 týdnů. Primárním cílem byla celková léčebná odpověď (ORR) hodnocená investigátorem. Sekundárním měřítkem účinnosti byla ORR (celková léčebná odpověď) hodnocená podle BICR (blinded independent central review), dále PFS, OS (celkové přežití), DCR a DOR (četnost a hloubka odpovědí) a bezpečnost.

Celkem 25 % pacientů mělo BRAF mutaci, 37 % mělo KRAS mutaci a u 12 % nebyla mutace známa. Ze 119 léčených pacientů bylo 109 po předchozí léčbě chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu u metastazujícího onemocnění a 9 po adjuvantní léčbě. Medián sledování byl 64 měsíců. Potvrzené léčebné odpovědi byly pozorovány bez ohledu na stav mutace BRAF nebo KRAS a hladiny exprese PD-L1 v nádoru. Medián (95% CI) trvání léčby byl 24,9 měsíce (15,8–33,2). V době uzamčení databáze (data cut off) 11 (9 %) pacientů pokračovalo stále v léčbě. Důvody pro ukončení léčby byly následující: u 41 (34 %) pacientů se jednalo o progresi onemocnění, u 36 (30 %) pacientů byl dosažen maximální klinický přínos, 17 (14 %) pacientů ukončilo léčbu v souvislosti s rozvojem nežádoucích účinků léčby. Četnost a hloubka odpovědí se zvýšila mezi 13,4 a 64 měsícem: ORR stouplo z 55 % na 65 %; CR z 3 % na 17 %. Progrese nemoci byla u 12 % pacientů. Medián trvání léčebné odpovědi nebyl ani po 60 měsících dosažen. Přínos v ORR byl pozorován napříč podskupinami a každá byla konzistentní s přínosem v celkové populaci. Medián PFS nebyl dosažen. 5 let žije bez progrese onemocnění celkem 52 % pacientů. Medián OS nebyl dosažen. Po 5 letech žije 68 % pacientů, z nichž 3/4 jsou bez léčby. Medián intervalu bez léčby je přibližně 28 měsíců (10, 11).

Dlouhodobé sledování nepřineslo žádné nové pozorování týkající se výskytu nežádoucích účinků (většina byla stupně 1 nebo 2, žádné události stupně 5).

Popis případu

U pacienta byl zjištěn synchronní duplicitní nádor tlustého střeva v 52 letech. V květnu 2020 pozoroval krev ve stolici, následně byla provedena kolonoskopie s nálezem adenokarcinomu v oblasti sigmoidea a transverza. V rodině otce nebyl výskyt nádorových onemocnění, u matky byla provedena nefrektomie v 68 letech pro neznámou příčinu, zemřela v 83 letech. U bratra pacienta se vyskytl nádor kůže v 50 letech. Děti pacienta, syn a tři dcery, jsou zdraví. Pacient je kuřák od mládí, kouří asi 15 cigaret denně.

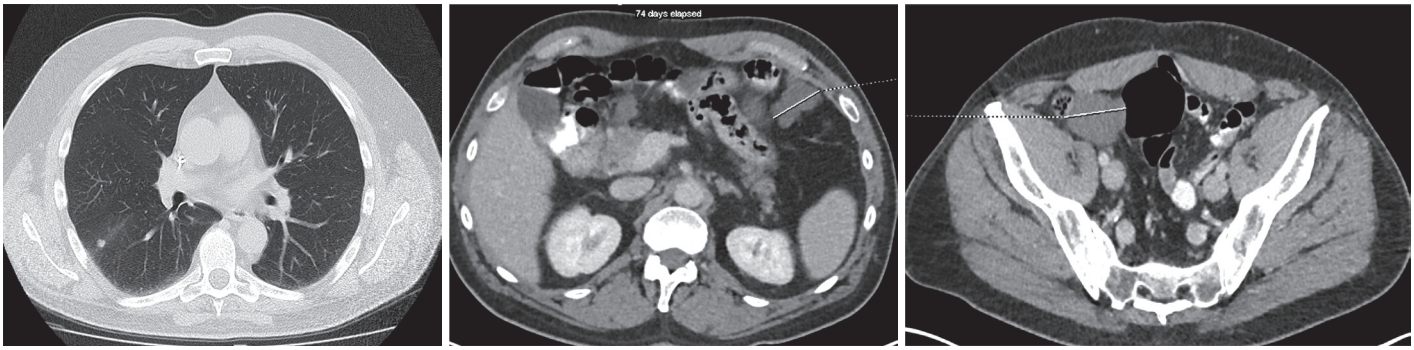
V červnu 2020 absolvoval operační revizi, rozšířenou levostrannou hemikolektomii. Peroperačně bylo zjištěno prorůstání nádoru do stěny žaludku. Histologicky se jedná o mucinózní adenokarcinom, dle TNM klasifikace je nádor sigmoidea pT2pN0 a nádor kolon transverzum pT4pN2 (1 lymfatická uzlina ze 7 vyšetřených lymfatických uzlin byla s nálezem metastázy), přítomna byla lymfangioinvaze. Vstupní staging prokázal plicní metastázy, oboustranně drobná ložiska do 5–8 mm, zmnožené lymfatické uzliny v retroperitoneu i mezenteriu do 11 mm. Imunohistochemie nádorové tkáně prokázala absenci MSH2 a MSH6 proteinu. Vyšetření bylo provedeno z obou invazivních adenokarcinomů. Pro podezření na Lynchův syndrom vzhledem k histologickému nálezu bylo indikováno molekulární genetické testování.

Nádorová tkáň (adenokarcinom s mucinozní morfologií) byla separovaná pro molekulární analýzu a vyšetření mutací v genech KRAS, NRAS a BRAF. Masivním paralelním sekvenováním (NGS) vybraných genů v nádoru nebyla prokázána mutace genu KRAS v kodonech 12, 13, 59, 61, 117, 146 a genu NRAS v kodonech 12, 13, 59, 61, 117 a 146. Nádor je tedy RAS wild-type. V nádoru nebyla prokázána mutace v genu BRAF; mutační stav genu BRAF slouží jako prognostický faktor. Defekt v expresi MMR proteinů (MSH2 a MSH6), vzhledem ke zjištěné absenci těchto MMR proteinů předpokládá, že se jedná o tzv. Lynchův syndrom (dříve nazývaný hereditární nonpolypózní kolorektální karcinom).

Po operaci byla zahájena první linie v kombinaci chemoterapie režim modifikovaný FOLFOX6 a panitumumab. Léčba trvala 6 měsíců. V lednu 2021 byly na CT nalezeny patologické uzliny středního mediastina, nově metastázy parasternálně vlevo, prekardiálně a nově vícečetné metastázy na peritoneu (Obr. 1).

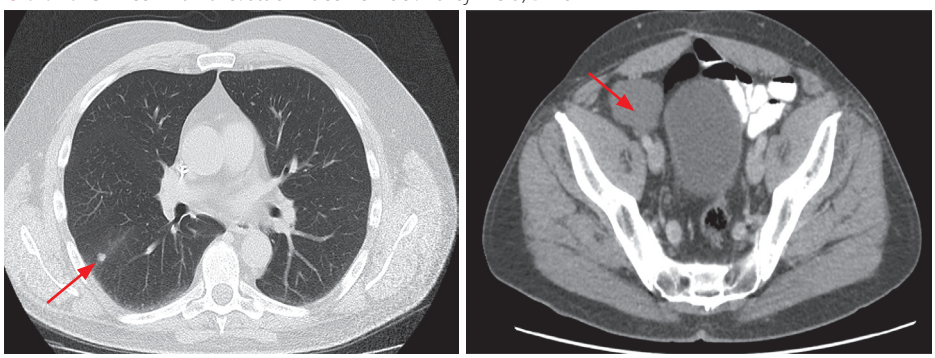
Pro progresi nemoci a nález MSI-H byla zahájena léčba druhé linie, kombinace nivolumab a ipilimumab. Dávkování nivolumabu

Obr. 1. *CT v lednu 2021: metastázy plic a peritonea. Zdroj MOÚ, Brno*



3 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek. Následovala druhá fáze monoterapie nivolumabem 240 mg každé 2 týdny. Léčba pokračuje i nadále. Efektem je dlouhodobá stabilizace nemoci (Obr. 2). Tolerance léčby je výborná, kvalita života pacienta je vynikající.

Obr. 2. *CT v červnu 2023: stabilizace nemoci. Zdroj MOÚ, Brno*



Molekulárně genetické vyšetření

Bylo provedeno sekvenování 226 nádorových genů, které mohou mít souvislost s rizikem nádorových onemocnění (SeqCap EZ Choise Target Enrichment, CZECANCA panel). Byla nalezena mutace v genu MSH2, která je příčinou dědičné formy nádorů tlustého střeva a u žen i dělohy, Lynchova syndromu. Dále byla zjištěna změna v genu ESR2, varianta nejasného významu. Děti a bratr pacienta mají 50% riziko, že mohou chybu v genu MSH2 také nést. Je u nich potřebné genetické testování po 18. roce věku.

Diskuze

Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu (12). Pembrolizumab je registrován v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu s MSI-H (13). Neexistuje formální studie srovnávající kombinaci PD-1 inhibitoru nivolumabu s CTLA-4 inhibitorem ipilimumabem a pembrolizumabu. Předpokládá se posílení protinádorového účinku při kombinované léčbě. Důležité je testování a diagnostická přesnost stanovení stavu dMMR nebo MSI-H. Evropská doporučení preferují validované lokální testy, primárně stanovení MMR imunohistochemicky. V případě nekonkluzivního výsledku lze použít MSI PCR testování (14).

Celoživotní riziko nádorů tlustého střeva u přenašečů mutace v MSH2 genu je 75 %, riziko sekundárního nádoru je až 60 % a u žen riziko nádoru dělohy je až 40 %. Může být vyšší riziko i některých jiných nádorů: melanomu, lymfomů, nádorů žaludku, ledvin a vaječníků u žen (15). U pacienta je nutná další odborná péče a sledování onkologem, gastroenterologem, provádí se pravidelně kolonoskopie, gastroskopie jsou vhodné po 2–3 letech, dále se provádí kontroly močového systému a prostaty každoročně, kožní a oční kontroly (riziko melanomu). Pro syna, dcery a bratra je vhodné genetické testování, pokud nebudou testovaní, je vhodná prevence jako u rizikových osob, tedy kolonoskopie po 2–3 letech.

Závěr

Kazuistika pacienta demonstruje efektivitu imunoterapie v klinické praxi.

Nivolumab je aktuálně hrazen v kombinaci s ipilimumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou, u kterých došlo k progresi onemocnění během či po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu nebo tuto léčbu netolerovali.

Jedná se o pacienty ve velmi dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0-1), kteří dosud nebyli pro kolorektální karcinom léčeni checkpoint inhibitory. Jsou hrazeny 4 cykly kombinované léčby s ipilimumabem, následně je hrazen nivolumab v monoterapii do progrese onemocnění (verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imunoonkologické terapie) nebo projevů nepřijatelné toxicity. 5leté sledování v rámci studie CheckMate 142 prokázalo vysoký počet léčebných odpovědí (65 %), přičemž medián trvání odpovědi nebyl po 60 měsících dosažen. Počet kompletních remisí dosáhl až 17 %. Medián PFS a OS nebyl dosažen, 5leté PFS je 52 % a OS 68 %. Neobjevily se nové významné nežádoucí účinky léčby. Přínos léčby kombinací nivolumab s ipilimumabem u pacientů s mCRC s MSI-H fenotypem je dlouhodobý a s dobrou tolerancí.

LITERATURA

1. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017;357:409-413.
2. Tougeron D, et al. Ann Oncol. 2017;28 (suppl_5):v158-v208. Abstract 533P.
3. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol. 2010;28(20):3219-3226.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Colon Cancer V.2.2023.
5. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch Repair Status and BRAF Mutation Status in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Pooled Analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS. Studies Clin Cancer Res. 2014;20(20):5322-5330.
6. Richman S. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). Int J Oncol. 2015;47(4):1189-1202.
7. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27(8):1386-1422.
8. Souhrn SPC údajů o přípravku Opdivo. Yervoy: 2022/2023.
9. Overman MJ, Bergamo F, McDermott RS, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142. J Clin Oncol. 2018;36:554.
10. André T, Lonardi S, Wong KYM, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. Ann Oncol. 2022 Oct;33(10):1052-1060.
11. Overman MJ, et al. ASCO 2022. Abstract number: 3510.
12. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. J Clin Oncol. 2020;38:11-19.
13. Lenz HJ, Van Cutsem E, Limon ML, et al. First-line nivolumab plus lowdose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repairdeficient metastatic colorectal cancer: The phase II CheckMate 142 study. J Clin Oncol. 2022;40:161-170.
14. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. Ann Oncol. 2019;30:1232-1243.
15. Foretová L, Macháčková E, Gaillyová R, et al. Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi. Praha: Grada; 2022.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.055

Efekt imunoterapie a radioterapie v léčbě karcinomu z Merkelových buněk u pacienta s myelodysplastickým syndromem

Miroslav Důra[1], Ivana Krajsová[1], Jolana Mertová[2]
[1]Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
[2]Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Autoři prezentují případ kompletní léčebné odpovědi u pacienta léčeného pro metastazující karcinom z Merkelových buněk kombinací radioterapie a imunoterapie avelumabem. Imunoterapie byla předčasně ukončena pro relaps myelodysplastického syndromu. I přes předčasné ukončení imunoterapie trvá obraz kompletní remise onemocnění. Diskutovány jsou klinické a histopatologické vlastnosti karcinomu z Merkelových buněk a doporučený terapeutický algoritmus. Pozornost je věnována managementu léčby avelumabem.

Klíčová slova: karcinom z Merkelových buněk, imunoterapie, avelumab, radioterapie, myelodysplastický syndrom, lichen sclerosus.

Effect of immunotherapy and radiotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma in a patient with myelodysplastic syndrome

The authors present a case of a complete treatment response in a patient treated for metastatic Merkel cell carcinoma with a combination of radiotherapy and immunotherapy with avelumab. Immunotherapy was terminated prematurely due to relapse of myelodysplastic syndrome. Despite premature termination of immunotherapy, complete disease remission has been sustained. Clinical and histopathological properties of Merkel cell carcinoma and the recommended treatment algorithm are discussed. Attention is paid to the management of avelumab treatment.

Key words: Merkel cell carcinoma, immunotherapy, avelumab, radiotherapy, myelodysplastic syndrome, lichen sclerosus.

Kazuistika

Pacientem byl 70letý muž bez významné osobní i rodinné anamnézy. U pacienta byl v dubnu 2021 diagnostikován myelodysplastický syndrom s nadbytkem blastů – subtyp 2 (MDS-EB-2 dle WHO 2016). Vstupně byla přítomna neutropenie, anémie a trombocytopenie. V rámci nově diagnostikovaného MDS bylo provedeno celkové přešetření včetně CT trupu, kde nebyla prokázána lymfadenopatie. Pacient byl zařazen do klinické studie, v níž byl léčen kombinovanou chemoterapií azacitidin + venetoclax v opakujících se 28denních intervalech.

Po čtyřech cyklech chemoterapie, v červenci 2021, se u pacienta objevil nodulus na přední straně levého bérce, v jehož centru se posléze utvořil hnisající vřed. Zprvu bylo považováno za absces a pacient byl léčen perorálními antibiotiky, v této době byl stále neutropenický. Léčba MDS nebyla přerušena, pouze byl prodloužen interval mezi cykly chemoterapie.

Po šesti cyklech léčby, v listopadu 2021, došlo k normalizaci krevního obrazu a bylo dosaženo poklesu blastů v kostní dřeni pod 5 %, nález byl hodnocen jako myelodysplastický syndrom s multilineární dysplazií (MDS-MLD dle WHO 2016). V této době si pacient nahmatal zvětšené lymfatické uzliny v levém třísle. Opět byla zvažovaná infekční příčina lymfadenomegalie a pacient byl empiricky zaléčen antibiotiky, bez efektu na velikost uzlin. V únoru 2022 bylo provedeno CT trupu s nálezem levostranné tříselné a parailické lymfadenopatie. Vzhledem k suspekci na nádorovou duplicitu byla po 10 cyklech ukončena studiová léčba azacitidin + venetoclax. Pacient měl v té době



MUDr. Miroslav Důra, Ph.D.
Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
Miroslav.Dura@vfn.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):290-294
Článek přijat redakcí: 24. 3. 2023
Článek přijat k publikaci: 16. 4. 2023

normální hodnoty krevního obrazu a v kostní dřeni byl stacionární nález MDS-MLD.

Provedena byla diagnostická exstirpace části lymfatické uzliny z levého třísla. Histopatologický nález potvrdil diagnózu metastázy karcinomu z Merkelových buněk s propagací do perinodálního tuku. Imunohistochemicky vykazovaly nádorové buňky pozitivitu CKAE1/3, chromograninu a synaptofyzinu. Imunohistochemicky byla potvrzena přítomnost MCPyV (Merkel Cell Polyomavirus). Proliferační aktivita nádoru byla vysoká, přibližně 70 %.

Obr. 1. *PET/CT v březnu 2022 před zahájením imunoterapie prokazující nádorovou lymfadenopatii v retroperitoneu, parailicky vlevo, v levém třísle a přítomnost kostních metastáz*



Další hematologická léčba nebyla vzhledem k potvrzené nádorové duplicitě indikována.

Následné celotělové PET/CT v březnu 2022 prokázalo retroperitoneální, levostrannou parailickou a tříselnou lymfadenopatii a zároveň i patologickou akumulaci FDG (fluorodeoxy-glukózy) v lopatě levé kosti kyčelní a v pravém humeru (Obr. 1).

Při klinickém vyšetření dominovala výrazná prominující tuhá levostranná tříselná lymfadenopatie způsobující sekundární lymfedém celé levé dolní končetiny. Na přední straně levého bérce byla pouze naznačena makulopapula růžové barvy bez ulcerace v terénu známek chronické žilní insuficience (Obr. 2). Vzhledem k velmi pravděpodobné spontánní regresi primárního nádoru nebyl již tento projev excidován.

Iniciována byla zevní radioterapie prominující tříselné lymfadenopatie, aplikováno bylo na přelomu dubna a května 2022 celkově 16 frakcí po 2,5 Gy, bez komplikací. Klinicky došlo k částečné regresi lymfadenopatie se současnou částečnou regresí sekundárního lymfedému.

Vzhledem k přetrvávajícím metastatickým ložiskům v kostech byla následně v květnu 2022 zahájena imunoterapie avelumabem v plošné dávce 800 mg každé 2 týdny. Pro prohlubující se leukopenii (neutropenii a lymfopenii) byla léčba avelumabem po 4 dávkách přerušena.

Na restagingovém celotělovém PET/CT v červenci 2022 (tedy 2 měsíce od zahájení imunoterapie) byl potvrzen obraz kompletní remise onemocnění (Obr. 3), který přetrvává i na dalších restagingových vyšetřeních (Obr. 4). Imunoterapie avelumabem již nebyla reiniciována. Celkově tedy byly aplikovány pouze 4 dávky avelumabu.

V srpnu 2022 byla punkcí kostní dřeně potvrzena progrese z MDS-MLD do MDS-EB-2 a byla iniciována léčba nízkodávkovaným cytosinarabinosidem ve 28denních intervalech.

V listopadu 2022, po dvou cyklech nízkodávkovaného cytosinarabinosidu, bylo opět dosaženo regrese počtu blastů v kostní dřeni pod 5 % (MDS-MLD dle WHO 2016) a zlepšení krevního obrazu bez nutnosti podání substituce erytrocytů a trombocytů.

V průběhu imunoterapie, během roku 2022, se u pacienta objevila na penisu ložiska

Obr. 2. *Levý bérec s naznačenou růžovou makulopapulou (šipka) jakožto pravděpodobné reziduum spontánně regredovaného primárního nádoru*



lichen sclerosus et atrophicus. Klinicky se projevovala difuzně fibrotizovaným preputiem způsobující těsnou progredující fimózu. Lokální kortikosteroidní terapie betametazon-dipropionátem po dobu téměř 2 měsíců byla zcela bez efektu. V únoru 2023 proto byla provedena totální cirkumcize bez komplikací.

Aktuálně pokračuje léčba MDS nízkodávkovaným cytosinarabinosidem v cyklech. Pacient má uspokojivé hodnoty krevního obrazu bez nutnosti substituční a jiné podpůrné léčby a nemá, kromě mírného lymfedému levé dolní končetiny, žádné subjektivní stesky.

Diskuze

Karcinom z Merkelových buněk (Merkel Cell Carcinoma, MCC) je vzácným maligním nádorem kůže, který zaujímá méně než 1 % všech maligních kožních nádorů. Jedná se o agresivní malignitu, jejíž pětileté přežití se pohybuje mezi 48 a 63 % (4). MCC primárně metastazuje do spádových lymfatických uzlin. Metastatické onemocnění se může rozvinout i v případě klinické absence primárního nádoru v souvislosti s jeho možnou spontánní regresí (6).

MCC vykazuje neuroendokrinní imunofenotyp, v literatuře se pro MCC užívá též synonymum primárně kožní neuroendokrinní karcinom. Dle původní představy je histogeneze MCC spatřována ve specifických mechanore-

Obr. 3. *Obraz kompletní remise onemocnění na restagingovém PET/CT v červenci 2022*



Obr. 4. *Trvající obraz kompletní remise onemocnění na restagingovém PET/CT v únoru 2023*



ceptorech kůže (Merkelovy buňky). Skutečná histogeneze tohoto nádoru je však dosud diskutovanou otázkou. Kromě Merkelových buněk je zvažován původ tohoto nádoru ve fibroblastech, epiteliálních či B-buněčných progenitorových buňkách (8). Není vyloučeno, že své typické imunofenotypické znaky získává MCC až v průběhu onkogeneze.

MCC se projevuje jako rychle rostoucí nodulus barvy kůže, vznikající nejčastěji v oblastech exponovaných slunci, který může zůstat klinicky nepovšimnut. Velmi vzácně je popisován jeho vznik i na očních víčkách (9). Vyšší výskyt MCC je zaznamenán u mužů vyššího věku, prokázaný vliv má imunosuprese včetně infekce HIV. Charakteristické vlastnosti MCC jsou v anglojazyčné literatuře shrnovány do mnemotechnické pomůcky AEIOU (A – Asymptomatic, E – Expanding rapidly, I – Immunosupression, O – Older than 50 years, U – Ultraviolet).

Popsány jsou dva subtypy MCC – MCC asociovaný s UV zářením a MCC asociovaný s tzv. Merkel Cell Polyomavirem (MCPyV), který zaujímá asi 80 % všech případů MCC (4). MCPyV+ MCC vykazuje lepší prognózu nežli MCPyV- MCC. Detekce MCPyV je možná jak molekulárně-genetickou analýzou, tak imunohistochemicky.

Histopatologicky je MCC charakterizován nádorovými noduly infiltrujícími korium a případně i podkožní tukovou tkáň (6). Vzhledem k vysokému lymfangiotropismu MCC je při histopatologickém vyšetření hojně přítomna lymfovaskulární invaze, a to i v oblastech relativně vzdálených primárnímu nádoru.

Imunohistochemicky je v buňkách MCC prokazována tečkovitá cytoplazmatická pozitivita cytokeratinů (včetně cytokeratinu 20) a markerů neuroendokrinní diferenciace (synaptofyzin, chromogranin, CD56) (6).

Na základě klinických a histopatologických charakteristik jsou MCC rozdělovány na low risk a high risk (4). Jakákoli z následujících vlastností klasifikuje MCC jakožto high risk: nádor velikosti ≥ 2 cm, lokalita na hlavě či krku, lymfovaskulární invaze, pozitivní sentinelová lymfatická uzlina, imunosuprese.

Doporučení pro léčbu pacientů s MCC a pro jejich další sledování jsou přejata z guidelines vypracovaných Evropskou asociací dermato-onkologie (European Association of Dermato-Oncology, EADO) (4).

Léčebnou metodou volby je široká excize primárního nádoru s bezpečnostním lemem přibližně 1 cm. Vzhledem k vysoké radiosenzitivitě a lymfangiotropismu MCC by měla následovat adjuvantní radioterapie oblasti jizvy v horizontu maximálně 8 týdnů po resekci. Absence klinických či radiologických známek generalizace je indikací k mapování sentinelové lymfatické uzliny. V případě její pozitivity by měla být užita adjuvantní radioterapie spádové oblasti, případně kompletní lymfadenektomie kombinovaná s radioterapií.

Při makroskopickém postižení regionálních lymfatických uzlin je doporučována kompletní lymfadenektomie. Následnou adjuvantní radioterapii je možno individuálně zvážit. Radioterapie má v léčbě MCC své postavení i v případech, kdy není chirurgické řešení z různých důvodů indikováno.

Pacienta po resekci MCC je doporučováno sledovat v prvních 3 letech každých 3 až 6 měsíců včetně sonografického vyšetření jizvy po primárním nádoru a spádových lymfatických uzlin. V dalších letech je možno kontroly plánovat v horizontu à 12 měsíců. U pacientů s vysokým rizikem (zejména po resekci onemocnění stadia III s postižením lymfatických

uzlin či imunosuprimovaných) je doporučeno intervaly kontrol individuálně zkrátit.

První volbou v léčbě metastazujícího MCC je imunoterapie avelumabem. Avelumab je plně humánní IgG1 monoklonální protilátka, která je vyráběna technologií rekombinantní DNA v suspenzní kultuře ovariálních buněk křečíka čínského.

Cílovým antigenem avelumabu je ligand receptoru PD-1 (Programmed Death Ligand 1, PD-L1). Receptor PD-1 je exprimován na membráně různých subtypů T lymfocytů. Za normálních podmínek dochází při navázání receptoru PD-1 na jeho ligandy PD-L1 či PD-L2, exprimované na antigen prezentujících i nádorových buňkách, k inhibici funkce T lymfocytů. Při selektivní blokaci PD-L1 monoklonální protilátkou je tento inhibiční signál přerušen a tím dochází k posílení protinádorové aktivity imunitního systému závislé na T lymfocytech. Posilována je jejich proliferace, cytotoxická aktivita a sekrece cytokinů. V případě avelumabu byla navíc prokázána indukce přímého rozpadu nádorových buněk prostřednictvím NK buněk na podkladě buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC – Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity) (2, 11). Průběh léčebné odpovědi a spektrum nežádoucích účinků avelumabu jsou do velké míry analogické jiným imunoterapeutikům, které blokují signální kaskádu PD-1/PD-L1.

Léčebný efekt a bezpečnost avelumabu u pacientů s metastazujícím MCC, u kterých došlo k progresi po předchozí chemoterapii, byly hodnoceny v klinické studii JAVELIN Merkel 200 (3). Jednalo se o otevřenou, multicentrickou studii fáze II, do níž bylo zařazeno celkově 88 pacientů. Průměrný věk pacientů byl 72,5 roku (od 33 do 88 let), výrazně převažovali muži (73,9 %). Z celkového počtu 88 pacientů mělo 67 z nich primární lokalizaci MCC na kůži, u zbytku pacientů se MCC vyskytoval mimo kůži nebo nebyl primární nádor nalezen. Stran předchozí léčby mělo 52 pacientů jednu předchozí systémovou léčbu, 25 pacientů dvě linie předchozí systémové léčby a zbytek pacientů minimálně tři linie systémové léčby. Klinické hodnocení mělo pouze jedno rameno, v němž byli pacienti léčeni avelumabem v dávce 10 mg/kg každé dva týdny. Primárním sledovaným ukazatelem byla celková četnost odpovědí, potvrzená dle radiologických kritérií RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Dalšími hodnocenými ukazateli bylo trvání léčebné odpovědi, přežití bez progrese a celkové přežití. Četnost objektivních léčebných odpovědí dosáhla 33 %. Kompletní výsledky účinnosti avelumabu shrnuje Tab. 1. Léčba avelumabem prokázala prodloužení trvání léčebných odpovědí, naprostá většina pacientů (93 %) si udržela léčebný efekt po dobu více než 6 měsíců.

Avelumab byl pro léčbu metastazujícího MCC schválen FDA (Food and Drug Administration) v březnu 2017. V Evropě schválila EMA (European Medicines Agency) avelumab v září 2017. V České republice je avelumab dle aktuálního indikačního omezení SÚKL (informace k březnu 2023) hrazen v monoterapii v první linii léčby u dospělých pacientů starších 18 let s metastazujícím karcinomem z Merkelových buněk (klinického stadia IV) (10). Pacienti musí splnit obecné podmínky, jako je výkonnostní status, příznivé výsledky laboratorního vyšetření, absence závažného aktivního autoimunitního onemocnění či intersticiální plicní choroby a nepřítomnost klinické symptomatologie mozkových metastáz či jejich adekvátní ošetření. Tato omezení jsou analogická podmínkám při podávání jiných imunoterapeutik.

Léčba avelumabem je hrazena do progrese onemocnění (která je verifikovaná opakovaným CT vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů z důvodu vyloučení tzv. pseudoprogrese) a/nebo neakceptovatelné toxicity. Maximální doba léčby avelumabem není stanovena. Avelumab se aplikuje v plošné dávce 800 mg v intravenózní infuzi trvající 60 min. každé 2 týdny. Premedikace před aplikací avelumabu užitím perorálního antihistaminika a paracetamolu je dle SPC vyžadována u prvních 4 dávek. V případě absence reakce v souvislosti s podáním infuze není premedikace u dalších dávek avelumabu požadována a její potřebu je možno individuálně zvážit. Při léčbě avelumabem je nutná monitorace jaterních a renálních funkcí, krevního obrazu včetně diferenciálního počtu, hormonů štítné žlázy a ranního kortizolu k časnému záchytu případné toxicity.

Četnost a závažnost nežádoucích účinků avelumabu byla hodnocena ve výše zmíněné klinické studii JAVELIN Merkel 200 (3). Z hlediska četnosti byl u avelumabu nejčastěji identifikován hypotyroidismus (v 5,7 %) a kožní toxicita ve formě exantému, erytému či pruritu. Pouze jednotlivé případy popsaly elevaci jaterních enzymů, kolitidu či nefritidu.

Tab. 1. *Výsledky účinnosti avelumabu v klinické studii JAVELIN Merkel 200 (3)*

Nejlepší celková odpověď	N = 88 procento (počet pacientů)
kompletní odpověď	11,4 % (10)
částečná odpověď	21,6 % (19)
stabilizace onemocnění	10,2 % (9)
progresivní onemocnění	36,4 % (32)
nehodnotitelné	20,5 % (18)
Objektivní četnost odpovědí	33 %
Trvání odpovědi	**n = 29**
medián (v měsících)	40,5
rozpětí (v měsících)	2,8–41,5
trvání ≥ 6 měsíců	93 %
trvání ≥ 1 rok	71 %
trvání ≥ 2 roky	67 %
trvání ≥ 3 roky	52 %

V případě selhání imunoterapie avelumabem, její intolerance či kontraindikace, je ke zvážení systémová chemoterapie. Užívána je nejčastěji kombinace platinových derivátů a etoposidu (4).

Rozvoj MCC u pacientů s hematoonkologickým onemocněním je dobře dokumentovaným jevem, hlavní roli zde pravděpodobně hraje imunosuprese. Katerji et al. (2022) provedla porovnávací studii, v níž porovnávala vlastnosti MCC u pacientů s hematoonkologickým onemocněním a bez něj (7). Pacienty s MCC a současným hematoonkologickým onemocněním (nejčastěji CLL/SLL) byli častěji muži a predilekčními lokalitami vzniku MCC u těchto pacientů byla překvapivě kůže neexponovaná slunečnímu záření (např. hýždě).

O možném vlivu protinádorové imunoterapie na MDS není dosud v literatuře dostatek informací. Publikován byl izolovaný případ progrese MDS při imunoterapii pembrolizumabem (anti-PD-1 protilátkou) u pacientky s metastazujícím melanomem (5).

Vznik lichen sclerosus et atrophicus jakožto imunitně podmíněného nežádoucího účinku protinádorové imunoterapie je v literatuře velmi vzácně popisován (1). V případě avelumabu však takový případ publikován dosud nebyl a je otázkou, zda byl jeho vznik u výše popsaného pacienta podmíněn léčbou či zda se jedná o náhodnou koincidenci.

LITERATURA

1. Alharbi A, Khobrani A, Noor A, et al. Risk of lichen sclerosus and lichen planus in patients receiving immune checkpoint inhibitors. Int J Environ Res Public Health. 2022;20(1):580.
2. Arenberger P. Karcinom z Merkelových buněk. Remedia. 2019;30.
3. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. J Immunother Cancer. 2020;8(1):e000674.
4. Gauci ML, Aristei C, Becker JC, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2022. Eur J Cancer. 2022;171:203-231.
5. Greenplate AR, Johnson DB, Roussel M, et al. Myelodysplastic syndrome revealed by systems immunology in a melanoma patient undergoing anti-PD-1 therapy. Cancer Immunol Res. 2016;4(6):474-480.
6. International Agency for Research on Cancer, et al. WHO Classification of Skin Tumours. Edited by D. E. Elder, 4th ed.: IARC; 2018.
7. Katerji R, Yigit N, Lozeau D, et al. Merkel cell carcinoma in the setting of hematologic disease is associated with unique features and potential pitfalls. Ann Diagn Pathol. 2022;56:151868.
8. Kervarrec T, Samimi M, Guyétant S, et al. Histogenesis of Merkel cell carcinoma: A comprehensive review. Front Oncol. 2019;9:451.
9. Krásný J, Šach J, Kolín V, et al. Merkelův karcinom víček (klinicko-histologická studie). Čes. a slov. Oftal. 2018;74(5):198-205.
10. BAVENCIO, 20MG/ML INF CNC SOL 1X10ML, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © 2001 [cit. 12.03.2023]. Avaible from: https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0222464.
11. [online]. Copyright © [cit. 12.03.2023]. Avaible from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_en.pdf.

Připravujeme do **Onkologie**

2023
5

VYCHÁZÍ V PROSINCI

HLAVNÍ TÉMA – GENETICKÉ PREDISPOZIČNÍ NÁDOROVÉ SYNDROMY

- Extrémně vzácný spinální nádor na podkladě Li-Fraumeni syndromu
- Tranzientní myelodysplazie a akutní leukemie u dětí s Downovým syndromem
- Rizika hematoonkologických onemocnění u syndromu Noonanové
- Tinnitus – úvodní příznak synchronního výskytu paragangliomu a renálního karcinomu u germinální mutace SDHB genu (PGL4 syndrom)
- Hepatoblastom u 3 sourozenců na podkladě familiární adenomatózní polypózy

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Adjuvantní léčba CRC
- Defibrotid v léčbě sinusoidálního obstrukčního syndromu (venookluzivní choroby)
- Opioidní léčba u onkologicky nemocných
- Aktualizace EBMT diagnostických a léčebných doporučení dospělých pacientů s VOD
- Časově omezená terapie u pacientů v časných stadiích terapie CLL
- Současné možnosti léčby BRAF V600E mutovaného metastatického kolorektálního karcinomu
- Lonsurf + bevacizumab: nový standard léčby 3. linie metastatického kolorektálního karcinomu
- Hidradenitis suppurativa – diagnostická dilema v ambulancii onkologa
- Trendy v léčbě metastatického kastračně senzitivního karcinomu prostaty
- Kardiovaskulární nežádoucí účinky inhibitorů signálních drah v terapii chronické lymfocytární leukemie

SDĚLENÍ Z PRAXE

- Management nežádoucích účinků v průběhu léčby karcinomu anu
- Svetlobunkový variant atypického fibroxantómu u pacienta s viacpočetnými keratinocytovými karcinómami kože
- Rekonštrukcia Limbergovým lalokom po excízii bazocelulárneho karcinómu

PRO SESTRY

- Strategie zvládání u onkologicky nemocných seniorů – implikace pro ošetřovatelskou péči

Zaznělo na kongrese, nové publikace a mnoho dalšího…

SOLEN MEDICAL EDUCATION



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 fluoruracilem (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 fluorpyrimidinu 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. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dávkování přípravků v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. ***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, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. 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. 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): infekce močových cest, anémie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolest, myozitida, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST, lipázy a kreatininu v krvi; Časté (≥ 1/100 až < 1/10): pneumonie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypotyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalemie, hypokalcemie, hyponatremie, 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, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilibrubinu v krvi. Udána vždy nejvyšší frekvence výskytu. Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících imunitních nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v tabulce 1 SPC uvedeno jinak. Podrobnější informace o výskytu a úpravách dávky při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem či lenvatinibem viz SPC přípravků. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. **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 obsahuje 100 mg 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:** 16. 3. 2023. RCN 000024895-CZ; 000024622-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,3,4,5,8,10,15-pouze MSI-H/DMMR metastazující CRC v 1. linii, 17, 18, 19, 20) více na www.sukl.cz.

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku, který naleznete na adrese: Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4150 00 Praha 5 nebo na stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://ema.europa.eu/.

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

MSD ONCOLOGY

Copyright © 2023 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 (12.0), červenec 2023



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 a dospívajících ve věku od 12 let. Adjuvantní léčba melanomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s melanomem stadia IIB nebo IIC nebo 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. Neoadjuvantní léčba NSCLC: v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k neoadjuvantní léčbě dospělých s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy, jejichž nádory mají expresi PD L1 ≥ 1%. 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 melanomu 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny, 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. Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC. 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. Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC. ***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 ipilimumabem a chemoterapií: ***NSCLC:*** 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: ***Neoadjuvantní léčba NSCLC:*** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi platiny ve 3 cyklech. ***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 ji 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 SmPC. **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, anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, pruritus, únava, pyrexie, 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, hypoglykemie, bolest hlavy, závrať, artralgie, muskuloskeletální bolest, edém a zvýšení celkového bilirubinu; *u kombinace s chemoterapií* dále i hypoglykemie, periferní neuropatie, stomatitida, muskuloskeletální bolest, edém, zvýšené aminotransferázy, zvýšení celkového bilirubinu; *u kombinace s kabozantinibem* dále i hypotyreóza, hypertyreóza, hypoglykemie, snížení tělesné hmotnosti, hypertenze, dysgeusie, závrať, bolest hlavy, dysfonie, stomatitida, dyspepsie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, muskuloskeletální bolest, artralgie, svalové spasmy, proteinurie, edém, zvýšení celkového bilirubinu, hypofosfatemie, hypermagnezemie a hypernatremie. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SmPC. **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:** srpen 2023. 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, pokročilý škvamózní karcinom jícnu v monoterapii, v kombinaci s ipilimumabem a v adjuvanci, maligní mezoteliom pleury v kombinaci s ipilimumabem, kolorektální karcinom v kombinaci s ipilimumabem, karcinom jícnu nebo GEJ v adjuvanci, uroteliální karcinom postihující svalovinu v adjuvanci, pokročilý skvamózní karcinom jícnu v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií a adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci s chemoterapií.

Název přípravku: YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. Složení: Ipilimumabum 5 mg v 1 ml koncentrátu. **Terapeutické indikace*:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s nivolumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let. 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. Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC. **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 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny. Kombinované léčby léčba pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u NSCLC, MPM a ESCC po dobu max. 24 měsíců. Další podrobnosti viz SmPC. **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 antikoagulancii 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, anemie, 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 SmPC.* **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:** květen 2023. 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, kolorektální karcinom v kombinaci s nivolumabem a pokročilý skvamózní karcinom jícnu 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, 2023; Yervoy® (ipilimumab), Souhrn údajů o přípravku, 2023.

Bristol Myers Squibb™

7356-CZ-2300157