Onkologie

2023

5

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

HLAVNÍ TÉMA – GENETICKÉ PREDISPOZIČNÍ NÁDOROVÉ SYNDROMY

Extrémně vzácný spinální nádor na podkladě Li-Fraumeni syndromu

Tranzientní abnormální myelopoéza 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 třech sourozenců na podkladě familiární adenomatózní polypózy

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Časově omezená terapie u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií

Současné možnosti léčby BRAF V600E mutovaného metastatického kolorektálního karcinomu

Trendy v léčbě metastatického kastračně senzitivního karcinomu prostaty

Lonsurf + bevacizumab: nový standard léčby 3. linie metastatického kolorektálního karcinomu

Opioidní léčba onkologicky nemocných v roce 2023

Adjuvantní léčba kolorektálního karcinomu stadia II a III

SOLEN
MEDICAL EDUCATION



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

Akynzeo®

300 mg/0,5 mg
netupitant/palonosetron

PREVENTION MADE SIMPLE

Zásah dvou CINV mechanizmů jedinou dávkou

CINV – chemoterapií
vyvolaná nauzea a zvracení

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

AKYNZEO: S: Netupitantum 300 mg a palonosetroni hydrochloridum ekvivalentní 0,5 mg palonosetronum v 1 tvrdé tobolce. **I:** Přípravek Akynzeo je indikován u dospělých k prevenci akutní a opožděné nauzey a zvracení spojenými s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na cisplatině a k prevenci akutní a opožděné nauzey a zvracení spojenými se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. **ZU:** Sledovat pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce, sledovat výskyt příznaků podobných serotoninovému syndromu. Je třeba dbát opatrnosti při souběžném používání léčivých přípravků prodlužujících QT interval nebo u pacientů, kteří mají prodloužený QT interval. Obsahuje sorbitol a sacharózu, může obsahovat stopy sójového lecitinu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba dbát opatrnosti. Akynzeo má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **NU:** Časté: bolest hlavy, zácpa, únava. **IT:** Souběžné užití přípravku a induktoru CYP3A4 může vést ke snížení účinnosti. Akynzeo může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, metabolizovaných CYP3A4. Při souběžném podávání je třeba snížit dávku dexamethasonu, expozice docetaxelu a etoposidu je zvýšena. Je třeba zohlednit potenciální účinky zvýšených plazmatických koncentrací léčiv metabolizovaných CYP3A4. Podání se silnými inhibitory CYP3A4 (ketokonazol) s opatrností, se silnými induktory CYP3A4 (rifampicin) je třeba se vyhnout. Po souběžném podání dalších serotonergních léčivých přípravků (např. SSRI, SNRI) byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Podání se substrátem UGT2B7 (zidovudin, kys. valproová, morfin) a substráty P-gp (dabigatran, kolchicin, digoxin) s opatrností. **TL:** Ženy nesmí být těhotné ani nesmí otěhotnět během léčby přípravkem. U všech žen před menopauzou je nutné před léčbou provést těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby a po dobu 1 měsíce po poslední dávce přerušeno. **D:** Jedna tobolka přibližně jednu hodinu před zahájením každého cyklu chemoterapie. Tobolku spolknout celou, s jídlem nebo bez jídla. Doporučenou p.o. dávku dexamethasonu při souběžném podávání je třeba snížit přibližně o 50 %. Podávání pacientům v konečném stadiu renálního onemocnění vyžadujícím hemodialýzu se nedoporučuje. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater a ledvin, stejně jako u starších pacientů, není nutná žádná úprava dávkování. **DRR:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Irsko. **Reg.č.:** EU/1/15/1001/001. **Uchovávání:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Datum poslední revize textu SPC:** 12.11. 2021. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Angelini Pharma

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

Genetické nádorové predispoziční syndromy

Zhoubná onemocnění doprovázejí lidstvo po celou jeho historii. Lékaři a léčitelé dokázali diagnostikovat zhoubný nádor již ve starověkém Egyptě, Řecku nebo středověku, ale nedokázali odpovědět pacientovi, jeho rodině a ani sobě samým na zásadní otázku – proč nádor vznikl, jaké byly příčiny? Dalo se nádoru předejít? A tak příčiny a následná léčba odpovídaly poznatkům dané doby – tedy v nepřízni nebo pomstě bohů, nedostatku víry či prokletí. V období středověku považovali za příčinu maligního bujení tzv. „černou žluč". Renesance pokládala za podstatu nádorů zkaženou lymfu a nemoc byla považována za nakažlivou.

V období posledních dvou desetiletí, kdy nastal prudký rozvoj technologií, došlo k výraznému vzestupu poznatků o molekulárně genetickém základu různých typů onemocnění. Všechny tyto faktory vedly také k lepšímu pochopení mechanismu patogeneze a vzniku nádorů. Zhoubný nádor je dnes považován v podstatě za genetickou nemoc, protože k jeho vzniku vede akumulace genetických změn vrozených (germinálních) a získaných (tzv. epigenetických) v průběhu života, které nelze opravit. V současnosti je známých cca 500 genů, které hrají roli v rozvoji nádorových onemocnění.

I přes všechny poznatky a možnosti, kterými dnes disponuje moderní genetika a onkologie, v mnoha případech nedokážeme určit příčinu vzniku nádorů a tyto nádory považujeme za sporadické. V onkologii dospělého věku hrají výrazný vliv faktory zevního prostředí a životní styl pacienta. Identifikaci a definici rizikových faktorů vedoucích ke vzniku dětských nádorů komplikuje jejich vzácný výskyt společně se širokým spektrem histologických typů dětských nádorů. Obecně se ve většině případů jedná o kombinaci rizikových faktorů, a to jak demografických (věk, pohlaví, etnická a rasová příslušnost), tak faktorů vnějšího prostředí (ionizující záření, UV záření, dietetické a výživové zvyky, kouření, virové infekce, léky, drogy, radonové podloží) a faktorů vnitřních týkajících se samotného pacienta (vrozené vývojové vady, poruchy imunitního systému, komorbidity). Všechny tyto faktory působí na pacienta v terénu jeho genetické predispozice.

Odhaduje se, že cca u 10–20 % dětských onkologických pacientů a cca u 15 % dospělých onkologických pacientů může nádor vzniknout na hereditárním podkladě a na základě genetické predispozice. V současnosti se molekulárně genetické vyšetření nádorové tkáně stává rutinní součástí diagnostiky nádorů, a to především u dětí. Téměř u poloviny dětí se zhoubným onemocněním se o predispozičním syndromu iniciálně neví. Můžeme předpokládat, že s pokroky v technologiích a přesnější diagnostice se procento geneticky podmíněných nádorů u dětí zvýší až na cca 15–29 %. Hereditárně podmíněné nádory mohou být familiární nebo mohou být součástí genetických nádorových predispozičních syndromů.

Správná diagnostika genetických predispozičních nádorových syndromů a vyhodnocení míry rizika jsou nesmírně důležité, protože hereditárních genetických syndromů je celá řada, ale ne všechny jsou asociovány se zvýšeným výskytem onkologických onemocnění. Ty, které jsou asociovány se zvýšeným výskytem jistých typů nádorů, splňují kritéria genetických nádorových predispozičních syndromů. Jejich rozpoznání může být někdy problematické, protože projevy nemusí být vždy plně vyjádřeny a mohou se v různých obměnách objevit i u jiných členů rodiny. International Cancer Genome Consortium (ICGC) na základě genetického vyšetření onkologických pacientů na všech kontinentech popsalo doposud cca 200 známých nádorových predispozičních syndromů u cca 39 typů nádorů. Většinou se jedná o syndromy asociované s dospělými typy nádorů. Asociace s dětskými typy nádorů je popsána u cca 75 syndromů. Negativní rodinná anamnéza nevylučuje nádorový predispoziční syndrom, může se jednat o mutaci de novo.

Podezření na hereditárně podmíněný nádor lze vyslovit na základě vyšetření samotného pacienta (dysmorfismus, vícečetné nádory, atypický nádor v daném věku atd.) a vyšetření rodinných příslušníků (stejný typ nádoru u příbuzného 1. linie, známý familiární nádorový syndrom atd). Genetické testování pacienta a členů rodiny probíhá na doporučení ošetřujícího onkologa.

Na základě objevení predispozičních genů pro různé dědičné nádorové syndromy je možné předcházet vzniku nádorů mnohem účinněji než dříve a začít se specializovanou prevencí již v mladém věku, u mnohých syndromů již od dětství. Časná identifikace dědičné predispozice k nádorům je proto nesmírně důležitá a je součástí cílené onkologické prevence v populaci. Některé syndromy mohou mít predispozici k různým typům nádoru v závislosti na věku, např. syndrom familiární adenomatózní polypózy vede u dospělých k časnému rozvoji karcinomu střeva, u malých dětí do 3 let může být příčinou rozvoje hepatoblastomu.

Kromě medicínských benefitů může potvrzení hereditární zátěže s sebou nést i celou řadu psychosociálních problémů v rodině (obavy, karcinofobie, deprese, pocit hanby a méněcennosti, pocit ztráty kontroly nebo diskriminace, nezřídka i pocit viny a obviňování).

Pacient a jeho rodina mají právo vědět všechna rizika související s diagnózou hereditárního predispozičního syndromu. Rovněž mají „právo nevědět", a tedy odmítnout genetické vyšetření. Genetické vyšetření je pouze doporučeno, je dobrovolné a není povinné. Ošetřující lékař má povinnost varovat pacienta před zdravotními následky vyplývajícími z odmítnutí vyšetření. Před zahájením genetického vyšetření je nutný podepsaný písemný informovaný souhlas. Závěry genetického vyšetření včetně vyjádření míry rizika vzniku nádorů a doporučení dalšího sledování obdrží pacient a lékař, který ho na vyšetření doporučil. Naplnění a realizace doporučení genetika je opět plně na rozhodnutí pacienta a jeho rodiny. Výsledky a závěry genetického vyšetření jsou považovány za důvěrné a nejsou běžně přístupné.

Hereditární nádorové predispoziční syndromy a onkogenetika se v posledních letech dostávají do popředí zájmu dětských onkologů a onkologů dospělého věku. Význam molekulárně genetických vyšetření v onkologii není jen v potvrzení etiopatogeneze nádorů, ale i v přesné klasifikaci nádoru a zařazení do rizikové skupiny. Závěry molekulárně genetického vyšetření ovlivňuje výběr správné a adekvátní léčebné strategie, vede k precizní a personalizované léčbě a určuje metody a frekvenci dalšího sledování pacienta. Časná identifikace predispozičního syndromu znamená adekvátní genetické poradenství pro rodinu a účinnou sekundární nádorovou prevenci u všech členů rodiny s potvrzenou patogenní mutací. Je prokázáno, že potvrzení genetického predispozičního nádorového syndromu a následné sledování na pracovištích preventivní onkologie vede ke snížení mortality na zhoubné nádory ve všech věkových skupinách.

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.
Klinika dětské onkologie, LF a FN Brno

Obsah

SLOVO ÚVODEM

299 Viera Bajčiová
Genetické nádorové predispoziční syndromy

HLAVNÍ TÉMA – GENETICKÉ PREDISPOZIČNÍ NÁDOROVÉ SYNDROMY

304 Pavel Tinka, Zdeněk Pavelka, Klára Vejmělková, Marta Ježová
Extrémně vzácný spinální nádor na podkladě Li-Fraumeni syndromu

308 Danica Zapletalová, Martin Baláž, Hana Bernatíková, Terézia Tureková
Tranzientní abnormální myelopoéza a akutní leukemie u dětí s Downovým syndromem

312 Terézia Tureková, Danica Zapletalová, Hana Bernatíková, Martin Baláž, Klára Drábová
Rizika hematoonkologických onemocnění u syndromu Noonanové

316 Martin Štěrba, Viera Bajčiová
Tinnitus – úvodní příznak synchronního výskytu paragangliomu a renálního karcinomu u germinální mutace SDHB genu (PGL4 syndrom)

319 Viera Bajčiová
Hepatoblastom u třech sourozenců na podkladě familiární adenomatózní polypózy

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

323 Daniel Lysák
Časově omezená terapie u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií

329 Marián Liberko, Renata Soumarová
Současné možnosti léčby *BRAF* V600E mutovaného metastatického kolorektálního karcinomu

335 Markéta Dvořáková, Tomáš Büchler
Trendy v léčbě metastatického kastračně senzitivního karcinomu prostaty

Progredují Vaši **PSMA pozitivní pacienti** po léčbě ARTA a po chemoterapii založené na bázi taxanů?



POZNEJTE TEN ROZDÍL

První schválená radioligandová terapie karcinomu prostaty cílená na PSMA.[1]



Toto není skutečný pacient.

Indikace:
Přípravek Pluvicto v kombinaci s androgen deprivační terapií (ADT) s nebo bez inhibice dráhy androgenního receptoru (AR) je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním metastazujícím kastračně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC) pozitivním na prostatický specifický antigen (PSMA), kteří byli léčeni inhibicí dráhy AR a chemoterapií na bázi taxanů.[2]

PLUVICTO®
lutecium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetan
INJEKČNÍ/INFUZNÍ ROZTOK

Zkrácená informace o přípravku Pluvicto 1 000 MBq/ml injekční/infuzní roztok

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

Složení: Jeden ml roztoku obsahuje 1 000 MBq lutecia-(^{177}Lu) vipivotidu tetraxetanu ke dni a času kalibrace. Indikace: Přípravek Pluvicto v kombinaci s androgen deprivační terapií (ADT) s nebo bez inhibice dráhy androgenního receptoru (AR) je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním metastazujícím kastračně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC) pozitivním na prostatický specifický membránový antigen (PSMA), kteří byli léčeni inhibicí dráhy AR a chemoterapií na bázi taxanů. Dávkování: Pacienti mají být identifikováni pro léčbu pomocí zobrazení PSMA. Doporučený léčebný režim přípravku Pluvicto je 7 400 MBq intravenózně každých 6 týdnů (± 1 týden) až do celkového počtu 6 dávek, pokud nedojde k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě. U pacientů, kteří nejsou chirurgicky kastrováni, má během léčby pokračovat chemická kastrace analogem hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH). Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Zvláštní upozornění/opatření: U každého pacienta musí být radiační expozice odůvodněna pravděpodobným přínosem. Podaná dávka radioaktivity má být v každém případě tak nízká, jak je rozumně dosažitelné, aby bylo možné zajistit požadovaný terapeutický efekt. Přípravek Pluvicto přispívá k celkové dlouhodobé kumulativní radiační expozici pacienta. Dlouhodobá kumulativní radiační expozice je spojena se zvýšeným rizikem vzniku nádorových onemocnění. Radiační expozice pacientů, zdravotnického personálu a kontaktů v domácnosti má být během léčby přípravkem Pluvicto a po ní minimalizována v souladu se správnou praxí radiační bezpečnosti dané instituce, s postupy péče o pacienty a pokyny pro pacienta ohledně následné radiační ochrany doma. Pacienti mají být vyzváni, aby zvýšili množství perorálních tekutin a zároveň co nejčastěji močili, aby se snížila radiace močového měchýře. Před propuštěním pacienta má radiolog nebo zdravotnický pracovník vysvětlit nezbytná radioprotektivní opatření, která má pacient dodržovat, aby se minimalizovala radiační zátěž ostatních. Před a během léčby přípravkem Pluvicto mají být provedeny hematologické laboratorní testy, které zahrnují hemoglobin, počet leukocytů, absolutní počet neutrofilů a počet trombocytů. Přípravek Pluvicto má být vysazen, dávka snížena nebo léčba trvale ukončena a pacienti mají být klinicky léčeni dle vhodnosti na základě závažnosti myelosuprese. Laboratorní testy funkce ledvin, včetně sérového kreatininu a vypočtené Clcr, mají být provedeny před a během léčby přípravkem Pluvicto. Přípravek Pluvicto má být vysazen, dávka snížena nebo léčba trvale ukončena na základě závažnosti renální toxicity. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je třeba sledovat renální funkce a nežádoucí účinky. Léčba přípravkem Pluvicto se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin s výchozí hodnotou Clcr < 50 ml/min nebo s onemocněním ledvin v terminálním stádiu. Radiace lutecia-(^{177}Lu) vipivotidu tetraxetanu může mít potenciálně toxické účinky na mužské pohlavní žlázy a spermatogenezi. Pokud si pacient přeje mít po léčbě děti, doporučuje se genetická konzultace. Interakce: Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí. Těhotenství a kojení: Přípravek Pluvicto není indikován k použití u žen. Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech s použitím lutecia-(^{177}Lu) vipivotidu tetraxetanu k hodnocení jeho účinku na samičí reprodukci a embryofetální vývoj. Neexistují žádné údaje o přítomnosti lutecia-(^{177}Lu) vipivotidu tetraxetanu v mateřském mléce. Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů: Přípravek Pluvicto může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nežádoucí účinky: *Velmi časté:* Anemie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, sucho v ústech, nauzea, zácpa, zvracení, průjem, bolest břicha, infekce močových cest, únava, snížená chuť k jídlu, pokles tělesné hmotnosti. *Časté:* Pancytopenie, závrať, bolest hlavy, dysgeuzie, suché oko, vertigo, akutní poškození ledvin, periferní edém, pyrexie. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* Podmínky uchovávání: Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před ionizujícím zářením (olověné stínění). Uchovávání radiofarmak musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky. Dostupné lékové formy/velikosti balení: Každá injekční lahvička obsahuje objem roztoku, který se může pohybovat od 7,5 ml do 12,5 ml, což odpovídá radioaktivitě 7 400 MBq ± 10 % ke dni a času podání. Injekční lahvička je uzavřena v olověném kontejneru pro ochranné stínění. Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Registrační číslo: EU/1/22/1703/001. Datum registrace: 9. 12. 2022. Datum poslední revize textu SPC: 9. 12. 2022. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena.*

Reference: 1. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pluvicto; **2.** Souhrn údajů o přípravku PLUVICTO®, datum poslední revize 9.12.2022, www.sukl.cz.

CZ2305021268/05/2023

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**

OBSAH

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

342 Tomáš Svoboda
Lonsurf + bevacizumab: nový standard léčby 3. linie metastatického kolorektálního karcinomu

346 Michal Kouba
Opioidní léčba onkologicky nemocných v roce 2023

353 Marián Liberko, Renata Soumarová
Adjuvantní léčba kolorektálního karcinomu stadia II a III

357 Peter Turcsányi, Eva Kriegová, Tomáš Papajík
Kardiovaskulární nežádoucí účinky inhibitorů signálních drah v terapii chronické lymfocytární leukemie

363 Barbara Ivanková, Zuzana Baranová, Tomáš Kampe, Janette Baloghová
Hidradenitis suppurativa – diagnostická dilema v ambulancii onkológa

SDĚLENÍ Z PRAXE

369 Martin Gryc, Michal Eid, Štěpán Tuček
Metastatický extragonadální choriokarcinom s život ohrožujícími komplikacemi u mladého pacienta: intenzivní léčebný postup vedoucí k remisi onemocnění

373 Alžběta Hlodáková, Ondřej Kubeček, Jindřich Kopecký
Management nežádoucích účinků v průběhu léčby karcinomu anu

ONKOLOGIE ROČNÍK 17, 2023, ČÍSLO 5 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., doc. 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 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 2024.

ČR: tištěná 1 350 Kč, elektronická 810 Kč.

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

SOLEN
MEDICAL EDUCATION



Váš partner v hematologii

AstraZeneca

CZ-4857

https://doi.org/10.36290/xon.2023.056

Extrémně vzácný spinální nádor na podkladě Li-Fraumeni syndromu

Pavel Tinka[1, 2], Zdeněk Pavelka[1, 2], Klára Vejmělková[1, 2], Marta Ježová[3]
[1]Klinika dětské onkologie, FN Brno
[2]Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno
[3]Ústav patologie, FN Brno

V této kazuistice popisujeme pediatrického pacienta s výskytem vzácného spinálního tumoru, který byl akutně resekován s inoperabilním reziduem. Histologie prokázala ektopický adenom adrenokortikálního typu manifestující se jak neurologickými příznaky z útlaku míchy, tak i endokrinologickými, z důvodu nadprodukce pohlavních hormonů spojených s předčasnou pseudopubertou a urychleným růstem. Pomocí CT a celotělového PET/MRI vyšetřování nebylo nalezeno žádné další ložisko tumoru. Nejednalo se o sporadický výskyt, pacient zdědil patologickou alelu genu pro protein TP53 – Li-Fraumeni syndrom po otcově linii, kde byl zvýšený výskyt malignit v brzkém věku. Pacient je nyní již rok sledován dle standardů pro Li-Fraumeni syndrom. V případě progrese a při pochybnostech o hranici adenom/karcinom bude adjuvantní léčba stavěna na imunoterapii na základě zvýšené exprese PD-L1 prokázané pomocí imunohistochemie.

Klíčová slova: spinální tumor, Li-Fraumeni syndrom, předčasná pseudopuberta, adrenokortikální adenom.

Extremely rare spinal tumor in Li-Fraumeni syndrome

The aim of this article is to describe a case of the infrequent spinal adenoma in paediatric patient. This adenoma was resected with inoperable residuum and histology confirmed an extremely rare spinal adrenocortical adenoma. Tumor was was presented by symptoms of spinal compression and endocrinological signs of pseudopubertas praecox. There was not any other lesion found via PET/MRI examination. Tumor was not accidental, patient inherited pathological allele of the gene coding TP53 protein from the father line, where was frequent occurrence of malignancies in early age. Understanding principles of Li-Fraumeni syndrome is crucial to assess the effective follow-up. In case of future progression with malignant transformation, we plan to use the immunotherapy to target high expression of PD-L1 proved by immunohistochemistry.

Key words: spinal tumour, Li-Fraumeni syndrome, pseudopubertas praecox, adrenocortical adenoma.

Úvod

Spinální tumory tvoří v dětském věku pouze 0,5–1 % všech CNS tumorů. Postihují všechny věkové kategorie, avšak nejčastěji se vyskytují na přelomu 1. a 2. dekády (1, 2). Klinická prezentace je různorodá, od nespecifických progredujících bolestí zad až po projevy specifičtější jako jsou: špatné držení těla, skolióza, spazmy paraspinálního svalstva či neurologické symptomy jako jsou: svalová slabost, parestezie až úplné výpadky čití v příslušných tělních segmentech. Symptomy se zpočátku projevují vágně, spontánně mizí a opět se vrací, avšak zákonitě progredují. Léčebným krokem první volby je ve většině případů maximální možná resekce. Kortikoidy předoperačně mohou zmenšit otok v okolí tumoru a tím zmírnit související symptomy, ale větší efekt nepřinesou. Dle výsledků histologie a dle přítomnosti rezidua, bez možnosti další operace, se zvažuje alternativní lokální kontrola v podobě adjuvantní radioterapie či systémová léčba většinou v podobě chemoterapie.

Liův-Fraumeniho (Li-Fraumeni) syndrom patří mezi nádorové predispoziční syndromy popsané Liem a Fraumenim v roce 1969 (3). Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění, projevující se zvýšeným rizikem nádorů typu: sarkomů kostí a měkkých tkání, CNS nádorů, lymfomů a leukemií, karcinomů prsu, nadledvin (4). Jejich výskyt je v časnějším věku, jedinec může mít více než jednu

MUDr. Pavel Tinka
Klinika dětské onkologie, FN Brno a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno
tinka.pavel@fnbrno.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):304-307
Článek přijat redakcí: 27. 8. 2023
Článek přijat k publikaci: 6. 10. 2023

malignitu za život. Typické je postižení mnoha členů jedné rodiny. Nejčastější příčinou jsou patogenní varianty v genu pro protein TP53 (5), který slouží jako klíčový regulátor buněčného cyklu. Méně častou příčinou jsou patogenní varianty v genu pro protein CHEK2 (6), jež slouží jako stabilizátor proteinu TP53. Prevalence onemocnění se v populaci odhaduje na 1–3/100 000.

Kazuistika

Chlapec měl od dvou let věku obtíže s chůzí ve smyslu nejistoty a častých pádů. Dále měl problémy s mikcí. Docházel na rehabilitaci. Trpěl nespavostí, byl neklidný, často kopal nohama. Tyto obtíže přetrvávaly další dva roky. V posledních dvou měsících před učením diagnózy se obtíže zhoršily, pacient byl febrilní, posledních sedm dní a během několika týdnů ztratil 2 kg hmotnosti.

Ošetřujícím lékařem bylo vysloveno podezření na meningitidu a byla provedena lumbální punkce. Likvor byl makroskopicky silně zakalený, viskózní, obsahoval vysoké množství bílkoviny a buněk s převahou monocytů. Po několika dnech bez reakce na empirickou léčbu ceftriaxonem byl pacient přeložen na pracoviště vyššího typu k léčbě druhé linie.

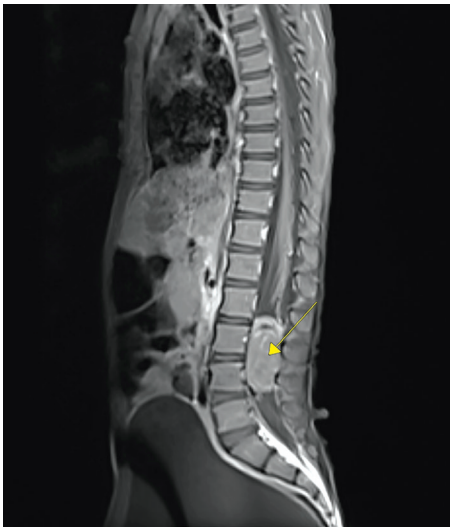
Při vstupním neurologickém vyšetření bylo na základě absence reflexů a somatosenzorických funkcí dolních končetin vyjádřeno podezření na útlak míchy a byla provedena akutní magnetická rezonance (MRI) páteře (Obr. 1). Byl popsán objemný (44 × 17 × 20 mm) tumor v oblasti L3–L5 vyplňující kompletně páteřní kanál. Bylo vysloveno podezření na gliom nebo ependymom.

Následovala akutní operace v rozsahu subtotální resekce s inoperabilním reziduem. Na základě pozitivity specifických imunohistochemických barviv na: melan A, inhibin, synaptofyzin byl prokázán adrenokortikální původ tumoru a diagnóza uzavřena jako adrenokortikální adenom (Obr. 2). Při převzetí do onkologické péče a se znalostí histologie bylo provedeno podrobné fyzikální vyšetření se zaměřením na známky virilizace. Byl objektivizován velký penis o délce 6 cm (Obr. 3 a 4) s naznačeným ochlupením s prepubertální velikostí testes. Tanner skóre bylo stanoveno na Ph: 2, G: 3. Z dostupného očkovacího průkazu byla stanovena růstová křivka ukazující růst na úrovni 97. percentilu již od kojeneckého věku s posunem do zóny za 97. percentil při 3leté prohlídce (Obr. 5).

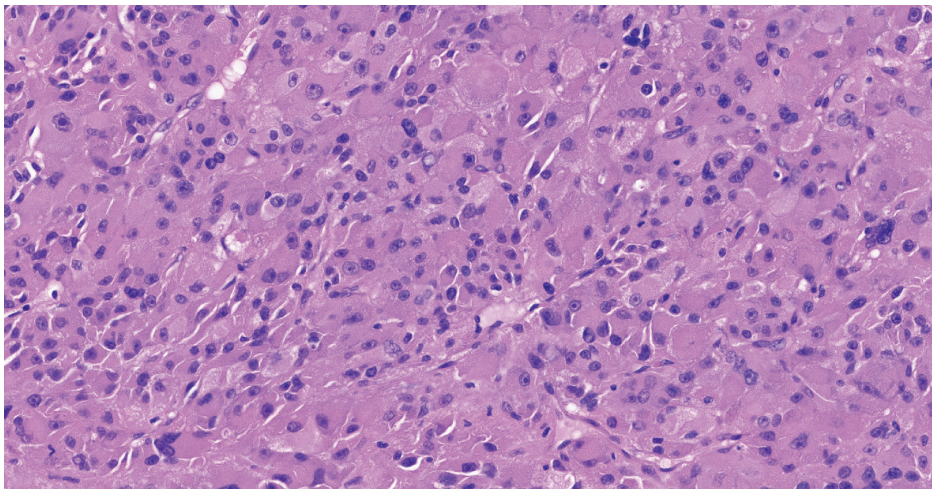
Závěrem klinického vyšetření byla předčasná pseudopuberta z důvodu pravděpodobné ektopické produkce pohlavních hormonů. Biochemické odběry krve zaměřené na pohlavní hormony a jejich metabolity byly po operaci již normalizované. Hodnoty předoperační nebyly nikdy zjištěny. Rtg. zápěstních kůstek s hodnocením dle Pyle-Greulich (7) odhalilo kostní věk 7 let, tzn. o 3 roky urychlený.

Z rodinné anamnézy vyplynula genetická zátěž ze strany otce, kde zemřelo několik členů rodiny v dětském nebo mladém dospělém věku na malignity různorodého typu. Otec sám zemřel v 41 letech na nemalobuněčný karcinom plic bez kuřácké anamnézy. Bylo indikováno genetické vyšetření rodiny, které odhalilo patogenní variantu NM_000546.6: c.375G>A v genu pro protein TP53 u probanda a jeho staršího bratra způsobující onemocnění Li-Fraumeni syndrom. Starší sestra postižena nebyla.

Obr. 1. *Předoperační MRI páteře. T1 vážený obraz. Šipkou označen tumor. Publikováno s laskavostí Kliniky radiologie a nukleární medicíny, FN Brno*



Obr. 2. *Fotografie vzorku tumoru, barvení HE, zvětšení 400×. Publikováno s laskavostí Ústavu patologie, FN Brno*



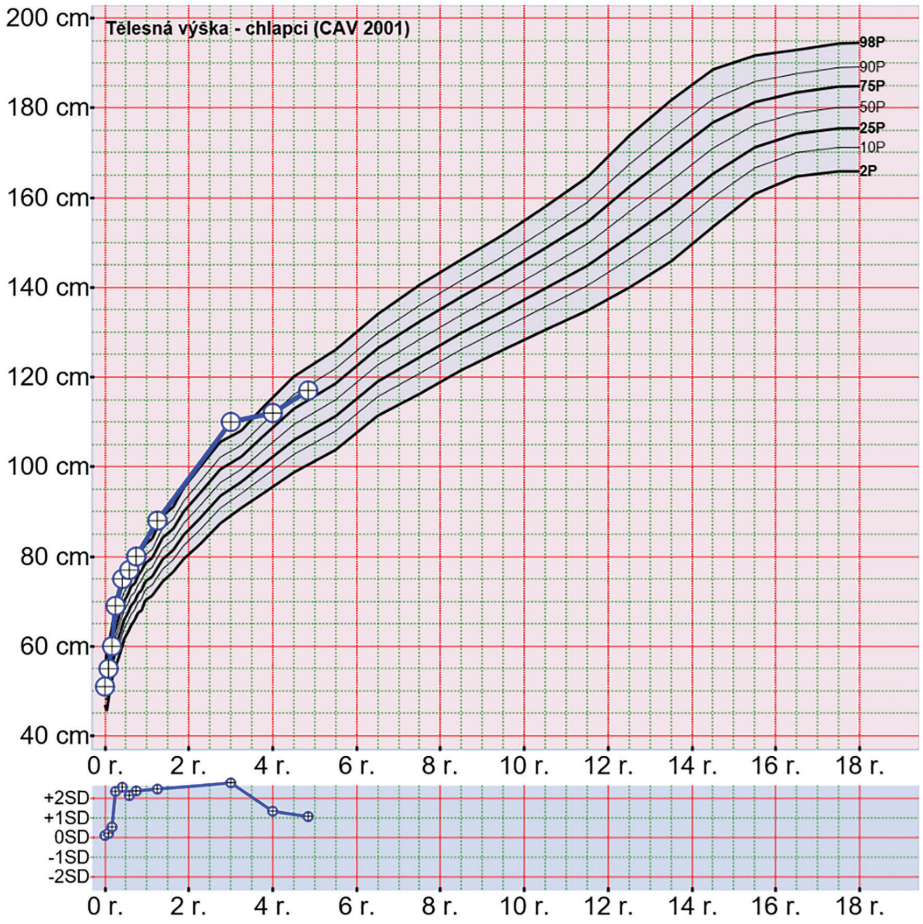
Obr. 3. *Fotografie genitálu chlapce (archiv, KDO)*



Obr. 4. *Fotografie genitálu chlapce (archiv, KDO)*



Obr. 5. *Růstová křivka chlapce, zpracováno pomocí Auxo 2018 software*



Po operaci a genetickém došetření chlapec úspěšně rehabilituje a společně s bratrem jsou sledování již po dobu jednoho roku v dětském onkologickém centru pro Li-Fraumeni syndrom. Bratr pacienta je doposud bez onkologického onemocnění. Sledovaný pacient má trvající parciální remisi.

Diskuze

Nádory dětského věku patří mezi vzácná onemocnění s roční incidencí 150 případů na 1 000 0000 dětí (0–18 let). Jak již bylo zmíněno, samotné nádory páteře představují vzácnou onkologickou jednotku. Objevují se zde neuroblastomy prorůstající z paravertebrálních oblastí, primární nádory kostí jako Ewingův sarkom či nádory centrálního nervového systému, a to nejčastěji gliálního nebo embryonálního původu. Vzácnost a nespecifická klinická prezentace vede nezřídka k opoždění diagnózy (1, 2).

V této kazuistice byla doba od prvních příznaků do operace dlouhá a sice 2 roky. Kromě poruchy chůze a bolestí zad, které dítě v tomto věku obtížně popíše, se projevily i symptomy z ektopické produkce pohlavních hormonů spojených s pseudopubertou: velký genitál (6 cm), ale prepubertální testes (2 ml), adrenarché (Ph: 2), ranní erekce a urychlený růst (+ 3 SD), vč. urychleného kostního věku (+ 3 roky).

V této kazuistice byl diagnostikován ektopický adrenokortikální adenom v oblasti míchy, který patří mezi extrémní vzácnosti, literatura popisuje celosvětově necelé 2 desítky případů (8–10). Při pokusech o vysvětlení atypické spinální lokalizace se uvažuje o možné patologické migraci buněk zpět k páteři podél nervových vláken v okolí nadledvin během fetálního vývoje (10). Obecně se v dětském věku adrenokortikální tumory vyskytují do 5 let od narození (11) a častěji (60 %) u dívek (12). Na rozdíl od dospělého věku jsou tyto tumory ve většině případů hormonálně aktivní. Dominují projevy virilizace následované hyperkortikalismem a hyperaldosteronismem (13).

Napříč věkovými kategoriemi je prognóza adrenokortikálních adenomů při radikální resekci příznivá s nízkou rekurencí, také riziko maligní transformace je nízké (14). Na druhou stranu prognóza adrenokortikálních karcinomů je i přes rozvoj adjuvantní léčby vesměs nepříznivá. Rizikovými faktory jsou vyšší věk, pokročilejší klinické stadium či hormonální aktivita tumoru. V případě pokročilých klinických stadií III nebo IV se literárně udává medián celkového přežití okolo 3 let respektive 1 roku (15). Kromě maximální možné resekce je základní léčbou adrenokortikálních karcinomů kombinace chemoterapie postavené na cisplatině a adrenocytolytického mitotanu (16). V případě léčby druhé linie se zkoušejí multikinázové inhibitory (17, 18) i imunoterapie v klinických studiích fáze II (16, 19–21). Data v dětské populaci jsou zatím omezená, avšak existuje registr International Pediatric Adrenocortical Tumors Registry (IPACTR) v nemocnici St. Jude, Mephis, Spojené Státy (22) sbírající klinická data a vzorky tumorů od pediatrických pacientů s adrenokortikálními karcinomy k hlubšímu pochopení etiopatogeneze a zkoumání možností léčby.

Ve většině případů je etiologie nádorového onemocnění dítěte nejasná, s rozvojem molekulární biologie, genetiky a laboratorních analýz jsou objevovány možné mechanismy v podobě nádorových predispozičních syndromů. V případě výskytu adrenokortikálního tumoru u dítěte je genetické vyšetření absolutně indikováno. V tomto případě byl nepřekvapivě potvrzen Li-Fraumeni syndrom, který patří mezi klasické představitele, známý je již poměrně dlouho. Jedná se o onemocnění s vysokou penetrací a celoživotním rizikem nádorových onemocnění, které je vyšší u žen než u mužů (93 % vs. 68 %), což je dáno výrazně vyšším výskytem karcinomu prsu u žen než u mužů. Ženy mají též časnější medián věku výskytu prvního nádoru (29 let vs. 40 let u mužů). Další zajímavostí je velká variabilita výskytu nádorových onemocnění mezi členy jedné rodiny. 22 % nosičů tohoto syndromu onemocní před 18. rokem života, 4 % pacientů onemocní v průběhu 1. roku života (23). Typy nádorů, jejich prevalenci a medián věku výskytu shrnuje tabulka 1 (24).

Celosvětově se doporučuje pravidelné preventivní sledování pacientů s Li-Fraumeni syndromem, a to onkologickými centry v dětském i v dospělém věku. Doporučení týkající se typu vyšetření, jejich interval a věk zahájení

Tab. 1. *Typy nádorů asociované s Li-Fraumeni syndromem (upraveno dle 24)*

Typ nádoru	Prevalence u Li-Fraumeni (%)	Medián věku	Nádorový fenotyp
Leukemie/lymfomy	2–4 %	12 let	Hypodiploidní ALL, non-Hogkinův lymfom
Sarkomy měkkých tkání	18–27 %	Pod 5 let	Embryonální rhabdomyosarkom, anaplastický rhabdomyosarkom non-alveolární
Osteosarkom	13–20 %	14 let	Bez fenotypických změn oproti sporadickému osteosarkomu
Nádory CNS	9–14 %	1. vrchol 5–10 let 2. vrchol 20–40 let	Meduloblastom – SHH podtyp, glioblastom, karcinom chorioidálního plexu
Adrenokortikální karcinom	6–13 %	3 roky	Somatická ATRX mutace, vyšší klinické stadium, horší prognóza
Melanom kůže	5 %	14 let	Nodulární typ, často vyšší klinické stadium
Karcinom prsu	27–31 %	33 let	Invazivní duktální karcinom, ER a PR pozitivní, HER2 amplifikován

Tab. 2. *Doporučené onkologické sledování u dětí s Li-Fraumeni syndromem (upraveno dle 23)*

Typ nádoru	Doporučený věk	Typ vyšetření	Interval
Leukemie/lymfomy	Od narození nebo diagnózy Li-Fraumeni syndromu	Klinické vyšetření (LU, játra, slezina, testes) KO + diff., FW, LDH	6 měsíců 6 měsíců
Sarkomy měkkých tkání	Od narození nebo diagnózy Li-Fraumeni syndromu	Klinické vyšetření Celotělové MR Cílené MR při klinické suspekci	6 měsíců 1 rok
Osteosarkom	Od narození nebo diagnózy Li-Fraumeni syndromu	Klinické vyšetření Cílené MR při klinické suspekci	6 měsíců
Nádory CNS	Od narození nebo diagnózy Li-Fraumeni syndromu	Oční pozadí + neurologické vyšetření MR mozku	1 rok 1 rok
Adrenokortikální karcinom	Od narození nebo diagnózy Li-Fraumeni syndromu do 10 let	UZ břicha Plazmatický kortizol, DHEAS, androstendion	6 měsíců 6 měsíců
Melanom kůže	Od diagnózy Li-Fraumeni syndromu	Klinické vyšetření Kožní vyšetření + dermatoskopie	6 měsíců 1 rok
Všechny typy nádorů	Od narození nebo diagnózy Li-Fraumeni syndromu	Klinické vyšetření, krevní tlak Celotělové MR	6 měsíců 1 rok
Karcinom střeva	25 let	Koloskopie	2–5 let
Karcinom prsu	18 let 25 let	Samovyšetření prsu UZ prsů/MR	1 měsíc 1 rok

shrnuje tabulka 2 (23). Zásadní je správná informovanost rodiny, vhodné je vyhýbání se zdrojům ionizujícího záření, je doporučena důsledná ochrana před slunečními paprsky a provedeno poučení o symptomech počínajícího onkologického onemocnění a případné včasné vyhledání lékařské péče (25–27).

Další osud prezentovaného pacienta je nejistý, publikované kazuistiky popisují spíše benigní průběh choroby, kdy kompletní resekce zajistila dlouhodobé přežití. V případě progrese bude na místě reoperace, a pokud dojde k malignizaci tumoru zahájíme adjuvantní léčbu imunoterapií na základě nálezu zvýšené exprese PD-L1 v původním tumoru. Nyní je však podstatné pečlivé a komplexní sledování pacienta a jeho postižených příbuzných v onkologickém centru, riziko dalšího onkologického onemocnění v kterékoliv tělní soustavě je v budoucnu vysoké.

Závěr

Li-Fraumeni syndrom představuje pro své nositele závažné riziko malignit v brzkém věku. Pomocí pravidelného sledování založeného na fyzikálním vyšetření, krevních odběrech a neionizujících zobrazovacích vyšetřeních jsme schopni detekovat nádorové onemocnění v časnějším stadiu, dříve a s lepší prognózou ho léčit. V případě extrémně raritních nádorových onemocnění v dětském věku je nutné pátrat po nádorových predispozičních syndromech.

Poděkování:
Autoři děkují pacientovi a jeho rodině za možnost publikace tohoto případu.

Tato práce vznikla v rámci Evropské referenční sítě pro dětskou onkologii (ERN PaedCan) a za podpory specifického vysokoškolského výzkumu, kterou poskytlo MŠMT.

LITERATURA

1. Huisman TAGM. Pediatric tumors of the spine. Cancer Imaging. 2009;9(Special issue A):S45-48.
2. Rossi A, Gandolfo C, Morana G, et al. Tumors of the Spine in Children. Neuroimaging Clin N Am. 2007;17(1):17-35.
3. Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? Ann Intern Med. 1969;71(4):747-752.
4. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: Clinical Characteristics of Families With p53 Germline Mutations. J Clin Oncol. 2009;27(8):1250-1256.
5. Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010;2(1):a001008.
6. Ruijs MW, Broeks A, Menko FH, et al. The contribution of CHEK2 to the TP53-negative Li-Fraumeni phenotype. Hered Cancer Clin Pract. 2009;7(1):4.
7. Jones J. Radiopaedia. [cited 2023 Aug 22]. Greulich and Pyle method | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Available from: https://radiopaedia.org/articles/greulich-and-pyle-method.
8. Schittenhelm J, Ebner FH, Harter P, et al. Symptomatic Intraspinal Oncocytic Adrenocortical Adenoma. Endocr Pathol. 2009 Mar;20(1):73-7.
9. Skórka A, Moszczyńska E, Kot K, et al. Ectopic virilising adrenocortical tumour in the spinal region in an 8 year-old boy: a case report and review of the literature. Ital J Pediatr. 2015;41(1):62.
10. Makino K, Kojima R, Nakamura H, et al. Ectopic adrenal cortical adenoma in the spinal region: case report and review of the literature. Brain Tumor Pathol. 2010;27(2):121-125.

Další literatura u autora a na www.onkologiecs.cz

https://doi.org/10.36290/xon.2023.057

Tranzientní abnormální myelopoéza a akutní leukemie u dětí s Downovým syndromem

Danica Zapletalová, Martin Baláž, Hana Bernatíková, Terézia Tureková
Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Downův syndrom je jednou z nejznámějších a nejčastějších chromozomálních aberací. Přítomnost nadbytečného genetického materiálu chromozomu 21 způsobuje multiorgánové postižení. Z onkologického hlediska je důležitá zejména predispozice těchto jedinců k hematologickým malignitám v dětském věku. Samotná trizomie chromozomu 21 způsobuje narušení hematopoézy a je prvním krokem při vývinu tranzientní abnormální myelopoézy, unikátnímu klonálnímu onemocnění, které se vyskytuje pouze v přítomnosti trizomie chromozomu 21. Jedná se o preleukemickou fázi s variabilní klinickou manifestací od zcela bezpříznakového průběhu po život ohrožující stav, se schopností spontánní regrese, ale i transformace do myeloidní leukemie. Prognóza těchto dětí je při redukovaných chemoterapeutických režimech respektujících jejich zvýšenou senzitivitu k toxicitě léčby velmi dobrá. Akutní lymfoblastická leukemie asociovaná s Downovým syndromem je naopak heterogenní skupinou onemocnění s ne zcela objasněnou etiopatogenezí a horší prognózou ve srovnání s pediatrickými pacienty se stejnou diagnózou, ale bez přítomnosti Downova syndromu.

Klíčová slova: Downův syndrom, tranzientní abnormální myelopoéza, myeloidní leukemie, akutní lymfoblastická leukemie, GATA1 mutace.

Transient abnormal myelopoesis and acute leukemia in children with Down syndrome

Down syndrome is one of the best known and most common chromosomal aberrations. The presence of excess genetic material of chromosome 21 causes multiorgan impairment. From an oncological point of view, the predisposition of these individuals to hematological malignancies in childhood is especially important. Trisomy of chromosome 21 itself leads to perturbed hematopoiesis and it is the first step in the development of transient abnormal myelopoesis, a unique clonal disease that occurs only in the presence of trisomy of chromosome 21. It is a preleukemic phase with variable clinical manifestations from a completely asymptomatic course to a life-threatening condition, with ability of spontaneous regression but also transformation into myeloid leukemia. The prognosis of these children is very good with reduced chemotherapy regimens respecting their increased sensitivity to the toxicity of the treatment. Acute lymphoblastic leukemia associated with Down syndrome, on the other hand, is a heterogeneous disease with not really elucidated etiopathogenesis and a worse prognosis compared to pediatric patients with the same diagnosis but without the presence of Down syndrome.

Key words: Down syndrome, transient abnormal myelopoesis, myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, GATA1 mutation.

Úvod

Downův syndrom (DS) je nejčastěji způsoben trizomií 21. chromozomu a patří mezi nejznámější chromozomální aberace v dětském věku. Incidence je kolem 1 : 800 novorozenců, přičemž chlapci a dívky jsou postiženi stejně. Novorozenci s Downovým syndromem mají především zvýšené riziko rozvoje tranzientní abnormální myelopoézy (TAM) a později akutní leukemie (1).

Tranzientní abnormální myelopoéza je klonální onemocnění, vyskytující se přibližně u 20–30 % novorozenců s Downovým syndromem. Charakteristickým rysem je přítomnost nezralých megakaryoblastů a dysplastických změn v periferní krvi a kostní dřeni, které jsou způsobeny přítomností trizomie chromozomu 21 a mutací hematopoetického transkripčního faktoru GATA1 (2).

Děti s DS mají 10 až 20× vyšší riziko rozvoje akutní lymfoblastické leukemie, zatímco riziko

MUDr. Danica Zapletalová, Ph.D.
Klinika dětské onkologie Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno
zapletalova.danica@fnbrno.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):308-311
Článek přijat redakcí: 10. 9. 2023
Článek přijat k publikaci: 7. 10. 2023

vzniku myeloidní leukemie je až 150× vyšší než ve zdravé populaci (3).

Vlastní kazuistika

Dívka z první nekomplikované gravidity, porozena v termínu po disrupci plodových obalů, spontánně záhlavím, s porodní hmotností 3 000 g a délkou 50 cm, Apgar skóre 9/9/9. Klinicky byly hned po porodu patrné fenotypické známky Downova syndromu. Pro lehce sníženou saturaci kyslíku bylo provedeno kardiologické vyšetření s nálezem kompletního defektu atrio-ventrikulárního septa. Genetické vyšetření nachází karyotyp 47,XX+21 v 90 mitózách a 46,XX v 10 mitózách, nález potvrzuje mozaikovou formu morbus Down – vrozená chromozomální aberace, která vzniká náhodně v časném stadiu mitotického dělení blastogenezy.

Klinicky byla přítomna typická facies s prvky stigmatizace, lehký subikterus, bez organomegalie.

V krevním obraze byla nalezena leukocytóza 69×10^9/l, dále anémie s hemoglobinem 32 g/l a trombocytopenie 61×10^9/l. V biochemii byl zachycen zvýšený celkový bilirubin 209,8 µmol/l při hladině přímého bilirubinu 10,2 µmol/l, nález tedy spíše v rámci neonatálního ikteru. Zánětlivé parametry byly nízké. Dle mikroskopického vyšetření krevního obrazu bylo v periferní krvi patrno vysoké procento blastů, morfologicky dvou populací. Až na výjimky byly blasty náležící k oběma populacím bez průkazu peroxidázy (POX) v cytochemickém barvení. Tento nález je kompatibilní s podezřením na TAM u Downova syndromu, kde je původ blastů megakaryocytární. Flowcytometrické vyšetření periferní krve detekovalo populaci blastů s dominující expresí CD34+38+, část jsou myeloblasty CD13-33+34+cMPO+, část zřejmě megakaryoblasty CD 32+34+36+41+cMPO-. Celkově blasty tvořily 42 % všech leukocytů.

V aspirátu kostní dřeně nalezeno pod 20 % blastů, hodnocení reakce POX bylo v buněčně hyperplastické dřeni obtížně hodnotitelné, hematologem bylo vysloveno podezření na megakaryocytární původ většiny blastů. To potvrdilo i flowcytometrické vyšetření kostní dřeně. Stav byl tedy uzavřen jako tranzientní abnormální myelopoéza při Downově syndromu.

U dívky byla nasazena dvoukombinace antibiotik gentamicin a ampicilin a pro pokles plicní cévní rezistence a narůstání plicního průtoku zahájena terapie digoxinem a furosemidem. V průběhu následujících dní dochází spontánně k postupnému zlepšování parametrů krevního obrazu, klesá leukocytóza i počet blastů v periferii, přetrvává trombocytopenie. Pacientka byla v dobrém klinickém stavu předána do dalšího sledování do onkologické ambulance.

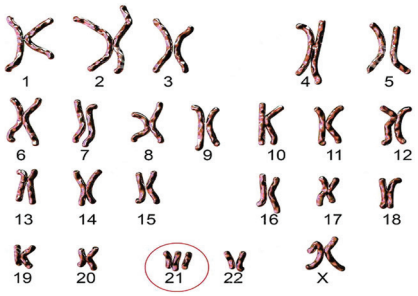
V dalším průběhu narůstá plicní hypertenze, proto bylo ve věku třech měsíců přistoupeno k operační korekci srdeční vady. Operace proběhla bez komplikací, v pooperačním průběhu se stav rychle zlepšoval, tři měsíce poté bylo možné kompletně vysadit kardiologickou medikaci.

Ve věku čtyřech měsíců již nebyly blasty v periferním krevním obraze zachyceny, přetrvávala trombocytopenie $50–90 \times 10^9$/l. Klinicky byla dívka v dobrém stavu, z krvácivých projevů měla pouze petechie v obličeji při křiku, prospívala, pokračovala v pravidelných kontrolách na onkologické ambulanci.

Při kontrole v deseti měsících byl zjištěn opět nárůst blastů v periferní krvi, přetrvávala trombocytopenie. V aspirátu kostní dřeně bylo morfologicky přítomno 17 % blastů myeloidního původu. Dle počtu blastů zatím nesplňuje kritéria akutní myeloidní leukemie (AML), ale vzhledem k základní diagnóze a k dynamice blastů není absolutní počet pro diagnózu rozhodující. Flowcytometr potvrdil atypické buňky charakteru AML typu M7, typického imunofenotypu při morbus Down s aberantní expresí CD7 a CD56. Cytogeneticky byl přítomen karyotyp 47,XX+21 dle molekulárního vyšetření nalezen fuzní gen FLT3/ITD. Dívenka byla v dobrém klinickém stavu, bez krvácivých projevů, bez organomegalie. V kontrolním aspirátu kostní dřeně po měsíci bylo již zachyceno 29,6 % blastů, navíc četné jaderné stíny a holá jádra.

Byla zahájena léčba dle aktuálně platného protokolu pro léčbu myeloidní leukemie u morbus Down (ML-DS 2006). Po indukci dívka dosáhla molekulární remise onemocnění. Léčba probíhala s četnými infekčními komplikacemi. Dívka zůstává nadále ve sledování onkologické ambulance, remise onemocnění trvá již 15 let.

Obr. 1. *Karyotyp Downova syndromu u dívky (Available from: https://www.dreamstime.com/stock-illustration-down-syndrome-karyotyp-female)*



Diskuze

Downův syndrom patří mezi nejznámější genetické syndromy způsobené chromozomální aberací. Přibližně v 95 % případů je DS způsoben prostou trizomií 21. chromozomu s karyotypem 47,XX+21 nebo 47,XY+21 způsobenou nondisjunkcí nejčastěji na straně matky. Jelikož takto postižení jedinci netvoří normální gamety, není tato forma Downova syndromu dědičná (1) (Obr. 1).

Méně často bývá DS způsoben translokační trizomií, tzv. robertsonovskou translokací. Při té dochází k translokaci chromozomu 21 a dalšího chromozomu, nejčastěji 13, 14 a 15. Fenotypicky tito jedinci mohou vykazovat všechny typické znaky DS, ale mohou být i zcela zdraví nebo mohou být zdravými přenašeči. Tato forma je tedy dědičná. V případě fúze tzv. akrocentrického chromozomu 21 a dalšího chromozomu 21 jsou všechny gamety patologické. Pokud má jedinec s touto translokací 45 chromozomů (tzv. balancovaná translokace), nemá žádné známky DS, protože místo 2 chromozomů 21 má jen jeden, který ale obsahuje dvojitou genovou dávku. Všichni potomci ovšem budou postiženi DS (1).

Přibližně 1–3 % případů DS tvoří forma mozaiky, kde trizomii chromozomu 21 obsahuje pouze část buněk. Stupeň postižení u takového pacienta je závislý od procenta buněk s trizomickým karyotypem (4).

Pro klinický obraz je typické postižení četných orgánových systémů, zejména pak muskuloskeletálního, kardiologického a neurologického. U pacientů s DS bylo popsáno přes 120 typických klinických znaků. V rámci dysmorfie tváře je typický kulatý obličej, nazální oploštění, přítomnost epikantických řas, mongoloidní postavení očních štěrbin,

hypertelorismus a makroglosie. Vzhledem k přítomnosti růstové retardace bývá postava nízká, často se vyskytuje obezita. Již u novorozenců bývá patrná hypotonie. Na rukou nacházíme krátké prsty, typická je příčná rýha na dlani (Obr. 2).

Součástí DS je mentální retardace různého stupně, nejčastěji je lehká až střední. Přibližně u poloviny dětí s DS jsou zjištěny vrozené vady srdce, nejčastěji se jedná o kompletní defekt AV septa. Dále mohou být přítomny abnormality gastrointestinálního traktu, endokrinopatie, zejména hypotyreóza, poruchy zraku a sluchu a také komplexní poruchy imunity (1, 4).

Z onkologického hlediska mají pacienti s DS v dětském věku nízké riziko vzniku solidních nádorů jako například neuroblastomu nebo meduloblastomu, naopak vyšší je riziko vzniku testikulárních nádorů nejspíše vzhledem k často přítomnému kryptorchizmu. Pacienti s DS jsou v dětském věku především ohroženi vznikem hematologických malignit – od TAM u novorozenců až po akutní lymfoblastickou a myeloidní leukemii u starších dětí (1).

Tranzientní abnormální myelopoéza vzniká pouze v buňkách s přítomnou trizomií chromozomu 21 a to buď konstituční, nebo získanou. Novorozenci s DS mají tak unikátní predilekci k tomuto onemocnění. Samotná trizomie chromozomu 21 způsobuje abnormální hematopoézu. Ve druhém trimestru těhotenství lze pozorovat ve fetálních játrech plodů s DS výrazné zmnožení jak hematopoetických kmenových buněk, tak progenitorů pro megakaryocyty a erytrocyty, jež mají zvýšenou proliferační aktivitu. Současně dochází k narušení diferenciace v megakaryocytární linii. Tyto nálezy naznačují, že prvním krokem při vývinu TAM je samotná přítomnost trizomie 21 (5).

Transkripční faktor GATA1 je klíčový regulátor vývoje krevních buněk, a to zejména megakaryopoézy a erytropoézy. Nejčastější mutace v exonu 2 vede k expresi kratší izoformy proteinu GATA1 bez transaktivační domény v N-terminální oblasti. Role proteinu GATA1 v patogenezi TAM zatím nebyla zcela objasněna. Výzkumy na zvířecích modelech popisují výraznou expanzi progenitorů pro megakaryocyty v přítomnosti tohoto proteinu a také narušení diferenciace v megakaryocytární linii. V blastech přítomných při TAM ale i při myeloidních neoplaziích asociovaných s DS je pak kromě trizomie 21 přítomná i somatická mutace GATA1 (6) (Obr. 3).

V důsledku těchto změn následně dochází ke klonální proliferaci zejména megakaryoblastů ve fetálních játrech, odkud blasty mohou infiltrovat okolní jaterní tkáň, expandovat do periferní krve a infiltrovat další orgány, jako jsou plíce, srdce, kůže, ale i kostní dřeň. To se nejčastěji projeví hepatomegalií, hepatopatií s elevací jaterních transamináz a konjugovanou hyperbilirubinemií, koagulopatií, pleurálními a/nebo perikardiálními výpotky, změnami v krevním obraze – leukocytózou, trombocytopenií a méně často anémií (7).

Klinická manifestace TAM je velmi variabilní. Může se prezentovat prenatálně jako hydrops fetalis. Může se prezentovat pouze přítomností do 10 % cirkulujících megakaryoblastů s prokázanou mutací GATA1 u novorozence bez jakýchkoliv klinických známek TAM (tzv. tichá forma). Nebo se může také prezentovat přítomností těžké hyperleukocytózy, jaterní fibrózy a multiorgánového selhání (2).

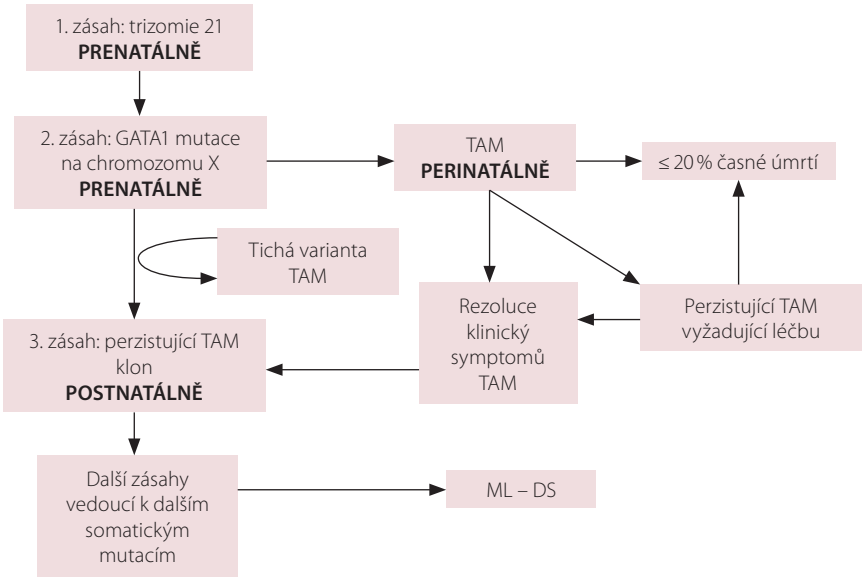
Ačkoliv u velké části pacientů s TAM dochází ke spontánnímu vymizení blastů většinou do 3 měsíců věku, přibližně u 20 % novorozenců dochází k časnému úmrtí v důsledku komplikací TAM. Dominantní příčinou úmrtí je progrese hepatopatie s cholestázou, která

Obr. 2. *Příčná rýha ve dlani u Downova syndromu (Zdroj: archiv KDO FN, Brno)*



vede k fulminantní jaterní fibróze, rozvoji diseminované intravaskulární koagulopatie a následně k multiorgánovému selhání. Z dalších příčin je to poté kardiopulmonální selhání na podkladě maligních pleurálních a perikardiálních výpotků často v kombinaci s vrozenou srdeční vadou, renální selhání, infekce nebo vrozené vady nesouvisející přímo s TAM. Za rizikové faktory časné mortality jsou považovány prematurita (37. gt. a méně), leukocytóza nad 100×10^9/l, hepatopatie s konjugovanou hyperbilirubinemií > 83 vmol/l a/nebo s vysokou hladinou jaterních transamináz, výrazná hepatomegalie, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, přítomnost masivních výpotků a perzistující přítomnost blastů i po 3 měsících (2, 8).

Obr. 3. *Patogeneze tranzientní abnormální myelopoézy (TAM) a myeloidní leukemie asociované s Downovým syndromem (ML-DS) (Upraveno dle 6)*



Diagnostické kritéria TAM nejsou jednoznačná, patří mezi ně pozitivita GATA1 mutace a buď přítomnost klinických známek onemocnění (organomegalie, hepatopatie, kožní postižení, pleurální a perikardiální výpotky) a/nebo blastů v periferní krvi. V současnosti neexistuje mezinárodní shoda, jaké procento blastů je pro TAM definující. Nejčastěji se uvádí hranice 10 %. U novorozenců s DS a podezřením na TAM je vzhledem k tendenci k spontánnímu poklesu blastů důležité provést mikroskopické vyšetření krevního nátěru co nejdříve, ideálně do 3 dnů po porodu. Morfologicky jsou blasty nejčastěji megakaryocytárního původu nebo se jedná o myeloblasty s minimální diferenciací. Flowcytometrické vyšetření periferní krve může pomoci odlišit klonální populaci od nezralých blastů vyskytujících se ve zvýšené míře například u septických stavů. Molekulární genetické vyšetření je důležité pro stanovení GATA1 mutace a může být přínosem i u dětí s nízkým počtem blastů, jelikož poukazuje na riziko rozvoje myeloidní leukemie do budoucna.

Z dalších laboratorních vyšetření je vhodné doplnit hladinu bilirubinu včetně konjugovaného, hladiny jaterních transamináz, renální funkce, koagulace. Vzhledem k riziku výpotků doplňujeme rentgenologické vyšetření hrudníku, ultrazvuk břicha a echokardiografii. Vyšetření kostní dřeně není u zřejmých případů TAM nutné, může ale pomoci k odlišení již rozvíjející se myeloidní leukemie (2).

Léčba u většiny novorozenců s TAM není nutná. U pacientů s vysokým rizikem časné mortality podle výše uvedených kritérií se používá cytarabin v nízkých dávkách 1 až 1,5 mg/kg/den většinou po dobu 5 až 7 dnů. V případě akutního ohrožení hyperleukocytózou lze využít výměnnou transfuzi, neměla by to ale být léčba definitivní a po stabilizaci stavu by měl být podán následně cytarabin (2).

Přibližně u 20 % dětí s TAM dochází k transformaci do myeloidní leukemie asociované s DS (ML-DS). Peak incidence je kolem 2 let života, přičemž výskyt ML po 4. roku života je vzácný. Vzhledem k tomuto riziku je pravidelné sledování dětí s TAM i po navození remise onemocnění nutností. Frekvence kontrol krevního obrazu klesá s věkem, iniciálně jsou nutné časté kontroly spolu s monitorací jaterních funkcí s ohledem na klinický stav dítěte, po navození remise onemocnění se interval pohybuje kolem 3 měsíců, po 2 letech života jej lze rozvolnit na 6 měsíců. Sledování lze ukončit po 4. roku života (2).

K transformaci TAM do ML-DS je nutné získání další somatické mutace nejčastěji ve skupině kohezinových genů, v signální dráze JAK/STAT a epigenetických regulátorů, ale vyskytují se i pro AML častější mutace jako FLT3 a TP53 (3, 9). ML-DS má často indolentní průběh obrazem podobný myelodysplastickému syndromu, s progredující pancytopenií a nízkým počtem cirkulujících blastů. Nezřídka bývá prvním a také jediným příznakem incipientní ML-DS prohlubující se trombocytopenie (2). Morfologicky se řadí mezi akutní megakaryoblastové leukemie, M7 dle FAB klasifikace. Obdobně jako u TAM jsou blasty ML-DS velmi dobře citlivé na léčbu cytarabinem. Na druhou stanu vzhledem k přítomné trizomii 21 jsou pacienti s DS více senzitivní k chemoterapii jako takové, mají zvýšenou toxicitu léčby a vyšší míru pozdních následků. V léčbě ML-DS se využívají redukované chemoterapeutické režimy založené zejména na cytarabinu a redukovaných dávkách antracyklinů (10). Prognóza pacientů s ML-DS diagnostikovaných do 4 let věku je velmi dobrá, pohybující se kolem 90 % v 5letém přežití, což je výrazně lepší než u dětí s AML M7 bez DS. Jinou kohortu představují pacienti s DS, kteří vyvinou AML po 4. roku života. V blastech se téměř nevyskytuje GATA1 mutace, naopak jsou přítomny cytogenetické aberace typické pro sporadickou formu AML vyžadující více intenzivní léčby. Také mají výrazně horší prognózu, 5leté přežití se pohybuje kolem 33 % (11).

Incidence akutní lymfoblastické leukemie u dětí s DS (DS-ALL) je 1 : 300. Jedná se o heterogenní skupinu leukemií převážně z prekurzorových B buněk postihující nejčastěji děti kolem 5 let věku. Až 40 % dětí s DS-ALL má normální karyotyp kromě konstituční trizomie chromozomu 21. Frekvence cytogenetických abnormalit typických pro dětské ALL je u těchto pacientů nižší, a to jak těch příznivých (např. translokace ETV6:RUNX1 nebo hyperdiploidie), tak i těch nepříznivých (např. translokace BCR:ABL nebo přestavby MLL genu) (1). Na druhou stranu přibližně u 20 % případů DS-ALL se vyskytuje mutace v JAK2 a u 60 % aberantní exprese CRLF2, která se často pojí s mutací v IKZF1 genu (12, 13). Přibližně u třetiny pacientů je přítomná mutace genů rodiny RAS. Všechny tyto změny mohou negativně ovlivňovat prognózu dětí s DS-ALL, která je horší ve srovnání s dětmi bez DS (14). Podílí se na tom také zvýšená závažná toxicity léčby, a tím i zvýšená mortalita a vyšší míra relapsů onemocnění (13).

Závěr

Downův syndrom patří mezi nejznámější a nejčastější chromozomální aberace s multiorgánovým postižením způsobeným přítomnosti nadbytečného genetického materiálu chromozomu 21. Z onkologického hlediska mají děti s DS nižší riziko solidních nádorů vyjma testikulárních, na druhou stranu mají výrazně vyšší riziko hematologických malignit od tranzientní abnormální myelopoézy v novorozeneckém věku po myeloidní leukemii a akutní lymfoblastickou leukemii. K této predispozici přispívá samotná trizomie chromozomu 21, která vede k narušení hematopoézy. K rozvoji hematologické malignity jsou ale nutné další získané somatické mutace. Rutinní onkologická dispenzarizace dětí s DS není nutná, výjimku tvoří pacienti s anamnézou TAM a/nebo prokázanou GATA1 mutací, kteří mají vysoké riziko transformace do ML-DS. Při léčbě maligního onemocnění u dětí s DS je nutno pamatovat na zvýšenou míru toxicity a intenzitu tak adekvátně redukovat.

LITERATURA

1. Bajčiová V. Dědičné nádorové syndromy v dětské onkologii. Praha: Current Media; 2020.
2. Tunstall O, Bhatnagar N, James B, et al. Guidelines for the investigation and management of Transient Leukaemia of Down Syndrome. Br J Haematol. 2018;182:200-211. https://doi.org/10.1111/bjh.15390.
3. Grimm J, Heckl D, Klusmann JH. Molecular Mechanisms of the Genetic Predisposition to Acute Megakaryoblastic Leukemia in Infants With Down Syndrome. Front Oncol. 2021 Mar 11;11:636633. doi: 10.3389/fonc.2021.636633. PMID: 33777792; PMCID: PMC7992977.
4. Plaiasu V. Down Syndrome – Genetics and Cardiogenetics. Maedica (Bucur). 2017 Sep;12(3):208-213. PMID: 29218069; PMCID: PMC5706761.
5. Watanabe, K. Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. Pediatrics International. 2019;61:222-229. https://doi.org/10.1111/ped.13776.

Další literatura u autorky a na www.onkologiecs.cz

https://doi.org/10.36290/xon.2023.058

Rizika hematoonkologických onemocnění u syndromu Noonanové

Terézia Tureková[1, 2], Danica Zapletalová[1, 2], Hana Bernatíková[1, 2], Martin Baláž[1, 2], Klára Drábová[1, 2]
[1]Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice, Brno
[2]Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Syndrom Noonanové je časté dědičné onemocnění s heterogenním genetickým podkladem a velkou variabilitou v klinických projevech. Postižení pacienti mají kromě různých vrozených vad a abnormalit i zvýšené riziko rozvoje maligního onemocnění v dětském věku. V následujících kazuistikách prezentujeme dvě typické hematoonkologické diagnózy, pojící se se syndromem Noonanové – tranzientní myeloproliferativní poruchu a akutní lymfoblastickou leukemii. Odlišnosti v anamnéze, cestě k diagnóze i průběhu léčby hematoonkologického onemocnění nás navedly k hledání genetického podkladu potíží s následným potvrzením syndromu Noonanové.

Klíčová slova: syndrom Noonanové, juvenilní myelomonocytární leukemie, akutní lymfoblastická leukemie, tranzientní myeloproliferativní porucha.

Risks of hemato-oncological diseases in Noonan syndrome

Noonan syndrome is a common hereditary condition with a heterogeneous genetic background and great variability in clinical manifestations. In addition to various birth defects and abnormalities, the affected patients have also an increased risk of developing a malignant disease in childhood. In the following case reports, we present two typical hemato-oncological diagnoses associated with Noonan syndrome – transient myeloproliferative disorder and acute lymphoblastic leukemia. Differences in the case history, diagnostic process and the course of treatment led us to search for the genetic basis of the difficulties with the subsequent confirmation of Noonan's syndrome.

Key words: Noonan syndrome, juvenile myelomonocytic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, transient myeloproliferative disorder.

Úvod

Syndrom Noonanové (NS) patří mezi poměrně běžná dědičná onemocnění s prevalencí 1 : 1 000–2 500 (1). Dědí se téměř výlučně autozomálně dominantně a přibližně ve dvou třetinách jde o de novo vzniklou patogenní variantu (2). Muži a ženy jsou postižení se stejnou frekvencí. Syndrom Noonanové je nejčastějším zástupcem skupiny nemocí zvaných RASopatie, které jsou podmíněné patogenní variantou na některém z proteinů v RAS-mitogenem aktivované proteinkinázové (Ras-MAPK) dráze (3). Samotný syndrom Noonanové je geneticky i klinicky heterogenní skupinou. V současné době je kauzální patogenní varianta identifikována u 90 % pacientů, u 50 % pacientů je nalezena mutace v genu PTPN11, přibližně u 10 % v genu SOS1 a u 10 % v genu LZTR1. Vzácněji se vyskytují patogenní varianty v genech RAF1, NRAS, SHOC2, KRAS a dalších (4).

Pacienti se syndromem Noonanové mají až 8× vyšší riziko rozvoje malignity v dětském věku oproti běžné populaci (5). Týká se to především hematologických malignit a nádorů CNS, dále se vyskytují neuroblastomy a embryonální rhabomyosarkomy (5, 6). Typickou malignitou, která se pojí s NS, je tranzientní myeloproliferace podobající se juvenilní myelomonocytární leukemii (JMML). Jedná se o velmi vzácné onemocnění novorozeneckého a kojeneckého věku. Nemoc je charakterizovaná poruchou krvetvorby v monocytární a myelocytární krevní řadě se znaky myelodysplazie a myeloproliferace. Je typická variabilním průběhem – ve většině případů dochází ke spontánnímu vymizení, výjimečně může mít agresivní průběh s fatálním koncem (7).

MUDr. Terézia Tureková
Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno
turekova.terezia@fnbrno.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):312-315
Článek přijat redakcí: 7. 10. 2023
Článek přijat k publikaci: 27. 10. 2023

Cílem článku je prezentovat kazuistiky pacientů NS, kteří vyvinuli hematologickou malignitu. Odlišnosti v diagnóze nebo v průběhu léčby nás navedly k provedení genetického vyšetření s následným potvrzením diagnózy syndromu Noonanové.

Kazuistika 1

Novorozená dívka z 2. fyziologické gravidity, porozena v termínu spontánně záhlavím, porodní váha 3 500 g, délka 47 cm, byla vyšetřována pro obtížnou poporodní adaptaci s nutnou podpůrnou péčí na JIP. V krevním obraze byla zachycena leukocytóza 31,0 × 10^9/l. Pro suspektní adnátní infekci byl empiricky nasazen ampicilin s rychlým zlepšením klinického stavu. Výsledky hemokultur byly negativní. Antibiotika byla podávána po dobu 5 dní a další průběh byl nekomplikovaný. Z rodinné anamnézy bylo zjištěno, že otec pacientky se v mládí léčil růstovým hormonem pro malý vzrůst, starší sestra dívky je sledována na kardiologii pro stenózu plicní chlopně a blok pravého Tawarova raménka.

Pacientka ve věku 7 týdnů přichází k hospitalizaci kvůli došetření neprospívání – opakované zvracení a nedostatečné přírůstky na váze. V průběhu hospitalizace je dívka opakovaně febrilní, klinicky je patrná hepatomegalie + 3 cm a splenomegalie + 2 cm. V krevním obraze postupně narůstá leukocytóza s relativní monocytózou 36 % při negativním CRP. V moči zachycen nález *E. coli* > 10^5/l, rezistentní na ampicilin, proto byla zahájená terapie cefalosporiny II. generace. I přes antibiotickou léčbu leukocytóza progreduje až do maximální hodnoty 51 × 10^9/l, prohlubuje se anémie, hemoglobin 86 g/l, hraniční hodnota trombocytů 154 × 10^9/l, mikroskopicky bylo přítomno 5 % nediferencovaných blastů. Bylo vysloveno podezření na JMML, čemuž odpovídala i vysoká hladina fetálního hemoglobinu (HbF) 70 %. Následně byl doplněn odběr periferní krve a kožních fibroblastů ke genetickému vyšetření. V aspirátu kostní dřeně (KD) byl obraz buněčně bohaté dřeně se zmnoženou vyzrávající granulocytární řadou, s fyziologickým počtem blastů, nález odpovídal spíše reaktivním změnám. Leukocytóza dále neprogredovala, hodnota oscilovala kolem 40 × 10^9/l.

S týdenním odstupem byl opakován odběr KD včetně trepanobiopsie, kde byly přítomny dysplastické změny v myeloidní a monocytární řadě.

V mezidobí se na antibiotické terapii upravil močový nález. Laboratorně byla potvrzena alergie na bílkovinu kravského mléka. Po výměně základní mléčné formule za extenzivní hydrolyzát došlo ke zlepšení tolerance mléka a pacientka začala pomalu přibývat na váze. Hodnota leukocytů spontánně klesla až do fyziologických hodnot. Pacientka byla propouštěna domů s leukocyty 14,7 × 10^9/l, Hb 97 g/l a trombocyty 607 × 10^9/l, mikroskopicky bez přítomnosti blastů v periferní krvi.

Za měsíc dívka přišla ke kontrolnímu vyšetření, kde byl nalezen fyziologický krevní obraz a hodnota HbF 15 % odpovídala normě. Současně byly uzavřeny výsledky genetického vyšetření s nálezem germinální patogenní varianty c.1472C > 1 na genu PTPN11 v heterozygotní formě. Nález odpovídá diagnóze Noonanova sydromu. Stejná varianta byla následně identifikována u otce i sestry pacientky. Stav byl uzavřen jako tranzientní myeloproliferativní porucha (tMPD) imitující JMML u dítěte s RASopatií, se spontánní úpravou.

V dalších letech u pacientky nedošlo k recidivě potíží. V současné době je i se svou sestrou v multioborové dispenzární péči a obě jsou léčeny růstovým hormonem.

Kazuistika 2

Chlapec z 2. gravidity, v průběhu těhotenství odběr plodové vody pro podezření na trizomii 21. chromozomu, vyšetřením karyotypu nebyla diagnóza potvrzena. Porod proběhl v termínu a bez komplikací s normální poporodní adaptací. Pacient byl později dispenzarizován na neurologii pro pomalejší vývoj.

Ve věku 2,5 roku přichází k lékaři pro protrahovaný respirační infekt se subfebriliemi a výraznou únavou, postupně přibývají petechie a sufuze bez předchozího traumatu. V krevním obraze byla nalezena trombocytopenie 8 × 10^9/l a anémie 64 g/l, leukocyty 11 × 10^9/l s lymfocytózou 94 % a hlubokou neutropenií 0 %. V kostní dřeni byl nález 95 % B-lymfocytárních blastů. Diagnóza byla uzavřena jako hyperdiploidní common B-akutní lymfoblastická leukemie (ALL) s negativními fúzními geny, bez infiltrace CNS, bez lymfadenopatie či hepatosplenomegalie. Vstupní kardiologické vyšetření bylo s normálním nálezem. Pacient zahájil onkologickou léčbu dle aktuálně platného protokolu AEIOP-BFM ALL 2009, iniciálně s lehkými laboratorními známkami syndromu nádorového rozpadu – hyperfosfatemie 2,83 mmol/l a hyperurikemie 408 µmol/l, stav byl upraven na zvýšené hydrataci a po podání rasburikázy.

Obr. 1. *Pacient se syndromem Noonanové – typický fenotyp. Zdroj: archiv Kliniky dětské onkologie. Publikováno se souhlasem zákonných zástupců pacienta*



Léčba byla od začátku provázena četnými, zejména infekčními, komplikacemi včetně několika febrilních neutropenií. Nejvýznamnější komplikací bylo život ohrožující krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT), progredující až do obrazu hemoragického šoku. Endoskopickými vyšetřeními včetně kamerové kapsle bylo nalezeno difuzní toxické poškození sliznic v celém průběhu GIT, s maximem v oblasti jejuna, kde byly přítomny i četné ulcerózní formace. Klinický stav si vyžádal masivní hematologickou podporu, do jeho zvládnutí bylo podáno celkem 243 transfuzních přípravků, přičemž léčba trvala 19 dní.

Pro náchylnost ke krvácivým komplikacím a vývojové opoždění s růstem pod 3. percentilem bylo provedeno genetické vyšetření s nálezem germinální patogenní varianty c.794>A na genu PTPN11, čímž byla potvrzena diagnóza syndromu Noonanové. Stejná mutace byla posléze nalezena u otce a sestry pacienta, u obou je patrný malý vzrůst bez dalších přidružených kardiologických či onkologických onemocnění.

Odpověď na leukemickou léčbu byla i přes četné komplikace výborná a již 33. den léčby pacient dosáhl molekulární remise onemocnění. Remise trvá do současnosti, pacient dochází na pravidelné kontroly do onkologické ambulance a je nadále dispenzarizován v odborných ambulancích.

Diskuze

Klinické projevy syndromu Noonanové jsou velmi variabilní v závislosti nejen na typu patogenní mutace, ale i na její konkrétní variantě. Diagnóza tak může být stanovena v jakémkoliv věku. Typickými antropometrickými známkami jsou vysoké čelo, hypertelorizmus, nízce posazené ušní boltce, pokleslé oční koutky, vysoce klenuté obočí a epikanty. Více než 80 % pacientů má vrozenou srdeční vadu (8), nejčastěji stenózu pulmonální chlopně. U 20 % pacientů se vyvine hypertrofická kardiomyopatie, vyskytují se i defekty síňového septa a různé EKG abnormality (9). Typický je malý vzrůst, u části pacientů se vyskytují deformity hrudníku, poruchy lymfatického systému a kryptorchismus. Častější je výskyt refrakterních očních vad a hluchoty. Postižení intelektu má velkou variabilitu, většina pacientů má lehce snížené IQ, častý je pomalejší psychomotorický vývoj, poruchy autistického spektra a ADHD (10). Pacienti s variantami na genu PTPN11 mají sklon ke zvýšené krvácivosti a tvorbě modřin, u některých z nich byl prokázaný parciální deficit faktoru VII (11).

Nejčastějším onemocněním hematopoézy u pacientů se syndromem Noonanové je tranzientní myeloproliferativní porucha podobající se na JMML. Typicky bývá diagnostikovaná v novorozeneckém nebo raném dětském období. tMPD je polyklonální stav, který se obvykle spontánně upraví během několik měsíců až let (3). Odhaduje se, že cca 10 % případů progreduje do agresivní formy JMML (3), toto riziko je obzvlášť vysoké u pacientů s konkrétními patogenními variantami na genech PTPN11 a KRAS (12).

JMML (u pacientů bez RASopatie) je vzácné klonální onemocnění dětského věku, které má sdílené znaky myelodysplastických a myeloproliferativních malignit. Roční incidence činí 1,2 případů na milion (13). Klinický i hematologický obraz, stejně jako průběh onemocnění, je velmi různorodý. Typicky se manifestuje leukocytózou a monocytózou, trombocytopenií, přítomností nezralých prekurzorů v periferní krvi, přičemž počet blastů v kostní dřeni nepřesahuje 20 %. Je přítomna akumulace monocytů a granulocytů v orgánech, především ve slezině, dále i v játrech, plicích, střevě a kůži. Část pacientů má zvýšený HbF, což je považováno za nepříznivý prognostický faktor (14). V současnosti je známých 5 kauzálních somatických mutací (PTPN11, NRAS, KRAS, NF1 a CBL), které se nachází u přibližně 95 % všech JMML (7) a jejich vyšetření je zahrnuto v diagnostických kritériích vydaných WHO v roce 2016 (15).

Po dlouhou dobu byla alogení transplantace krvetvorné tkáně (aloHSCT) jedinou kurativní léčbou JMML. Díky aloHSCT lze dosáhnout dlouhodobé remise u přibližně poloviny pacientů, i když procento posttransplantačního relapsu je vysoké, 30 % pacientů následně profituje z 2. transplantace a je schopno dosáhnout dlouhodobé remise (3). V současnosti pokrok v poznání nemoci odhaluje i další možnosti léčby. V závislosti na kauzální mutaci lze s úspěchem využít hypometylační látku azacitidin – užívá se u JMML s patogenní variantou v genu KRAS, kde může jako jediný lék navodit trvalou remisi. Dále se používá jako přemosťující agens před aloHSCT u pacientů s mutací v genu PTPN11 a NF1. Naopak pacienti s patogenní variantou na genu CBL mívají obvykle indolentnější průběh s možnou spontánní remisí, a proto bývá iniciálně zvolena vyčkávací strategie (14).

V kontrastu se vzácnou JMML je akutní lymfoblastická leukemie nejčastější hematologickou malignitou dětského věku s roční incidencí 1 : 25 000. Přibližně 85 % tvoří leukemie z B-lymfocytů a zbylých 15 % z T-lymfocytů. Dle recentně publikovaných výsledků z protokolu ALL IC-BFM 2009 až 95 % pacientů B-ALL středního rizika dlouhodobě přežívá. Signifikantně horší je prognóza u B-ALL vy-

Tab. 1. *Převzato z (17)*

Lokalizace nádoru	Doporučený věk	Typ vyšetření	Interval
Leukemie MDS	od narození	klinické vyšetření krevní obraz + diferenciální rozpočet	3 měsíce do 1 roku dále à 6 měsíců 3 měsíce do 1 roku dále à 6 měsíců
Koagulopatie	od narození	koagulační profil, hematologické sledování	3 měsíce do 1 roku dále à 6 měsíců, event dle klinického stavu
Rhabdomyosarkom	od narození	klinické pediatrické vyšetření ultrazvuk při klinickém podezření	3 měsíce do 1 roku 6 měsíců do 6 let věku dále 1× ročně
Neuroblastom	od narození	klinické pediatrické vyšetření ultrazvuk při klinickém podezření	3 měsíce do 1 roku 6 měsíců do 6 let věku dále 1× ročně
Nádory CNS	od narození	klinické pediatrické vyšetření neurologické vyšetření MRI mozku	3 měsíce do 1 roku 6 měsíců do 6 let věku dále 1× ročně nebo dle klinického obrazu 6 měsíců při opoždění PM vývoje při klinické suspekci

sokého rizika, kdy dlouhodobě přežívá jen 68 % pacientů (16).

Specifika ALL u pacientů se NS jsou všeobecně příznivá – vždy se jedná o ALL z B-lymfocytární řady, ve většině případů je přítomná hyperdiploidie s počtem chromozomů více než 50. Častá je také přítomnost prognosticky příznivého fúzního genu ETV6-RUNX1 (6). Pacienti jsou léčeni standardně bez úpravy terapie oproti ostatním pacientům s ALL, v České republice dle aktuálně platného protokolu Mezinárodní pracovní skupiny BFM (International BFM Study Group). Na onkologickou léčbu odpovídají velmi dobře, v průběhu léčby jsou častější různé komplikace, zejména krvácivé a infekční. Po léčbě jsou pacienti náchylnější k chemoterapii indukovaným cytopeniím, ze kterých se část vyvine do sekundárního myelodysplastického syndromu (6).

Zajímavé je pozorování, že ani u jednoho z pacientů v prezentovaných kazuistikách nebyla diagnóza NS známa před onkologickým onemocněním. U rodičů obou pacientů byla dokonce diagnóza nalezena až v dospělosti – díky onkologickému onemocnění jejich dítěte. Fenotyp NS může být vyjádřen s velkou variabilitou a typické obličejové znaky jsou znatelné až po 1. roce života. Nicméně, další komorbidity jako malý vzrůst, neprospívání v kojeneckém věku, výskyt vrozených srdečních vad či suspektní rodinná anamnéza mohou k diagnóze navést. Vzhledem k jejímu relativně častému výskytu je i úkolem praktických dětských lékařů na tuto diagnózu pomýšlet a při podezření odeslat dítě ke genetickému vyšetření. Následná diagnóza NS pak dává porozumění mnohým dalším potížím, se kterými se postižené dítě může setkávat – pomalejší psychomotorický vývoj, porucha zraku a sluchu, horší paměť a porucha pozornosti, potíže s mluvením a vyslovováním a snížené sociální schopnosti mohou působit potíže ve škole a dělat adaptaci ve společnosti náročnější. Časná diagnóza také umožňuje zařadit pacienta do dispenzární péče příslušných odborných ambulancí, a tak bez prodlení řešit přidružené komplikace, včetně správně načasované terapie růstovým hormonem. Pro signifikantně vyšší riziko maligních onemocnění u dětí se NS je doporučeno systematické sledování a onkologický screening v dětském věku, i když v současnosti nejsou jasně definována mezinárodně uznávána pravidla tohoto sledování. Všeobecně je doporučeno komplexní preventivní pediatrické vyšetření se zaměřením na uzlinové oblasti, velikost jater a sleziny spolu s vyšetřením krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu a koagulací. Interval v prvním roce života by měl činit 3 měsíce, ve druhém roce pak 6 měsíců (17). Zejména rizikovou skupinou je skupina pacientů s patogenními variantami v genu CBL, na kodonu 61 a c.218C>T genu PTPN11 a na lokusu c.173C>T na genu KRAS, kteří mají vysoké riziko rozvoje JMML (12).

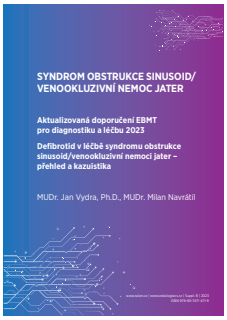
Závěr

Syndrom Noonanové je častým, klinicky i geneticky velmi heterogenním onemocněním. Díky významné fenotypické variabilitě není vždy snadné tuto diagnózu rozpoznat. Je proto vhodné pomýšlet na NS v rámci diferenciální diagnostiky u jiných patologických stavů, které bývají s onemocněním spojeny. Znalost příčinné patogenní varianty nám pomůže odhadnout, jaké spektrum komplikací můžeme u dítěte s NS očekávat, a následně je aktivně vyhledávat, případně jim i předcházet.

LITERATURA

1. Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. Am J Med Genet. 1985;21(3):493-506.
2. Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, et al. Paternal germline origin and sex-ratio distortion in transmission of PTPN11 mutations in Noonan syndrome. Am J Hum Genet. 2004;75(3):492-497.
3. Niemeyer CM. RAS diseases in children. Haematologica. 2014;99(11):1653-1662.
4. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics. 2010;126(4):746-759.
5. Kratz CP, Franke L, Peters H, et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. Br J Cancer. 2015;112(8):1392-1397.
6. Cavé H, Caye A, Strullu M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in the context of RASopathies. Eur J Med Genet. 2016;59(3):173-178.
7. Wintering A, Dvorak CC, Stieglitz E, et al. Juvenile myelomonocytic leukemia in the molecular era: a clinician's guide to diagnosis, risk stratification, and treatment. Blood Adv. 2021;5(22):4783-4793.
8. Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, et al. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. Int J Cardiol. 2017;245:92-98.
9. Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, AE, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. Arch Dis Child. 2014;99(7):629-634.
10. Pierpont EI. Neuropsychological Functioning in Individuals with Noonan Syndrome: a Systematic Literature Review with Educational and Treatment Recommendations. J Pediatr Neuropsychol. 2016;2(1):14-33.
11. Artoni A, Selicorni A, Passamonti SM, et al. Hemostatic abnormalities in Noonan syndrome. Pediatrics. 2014;133(5):e1299-1304.
12. Villani A, Greer MLC, Kalish JM, et al. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2017;23(12):e83-90.
13. Meynier S, Rieux-Laucat F. After 95 years, it's time to eRASe JMML. Blood Rev. 2020;43:100652.
14. Mayerhofer C, Niemeyer CM, Flotho C. Current Treatment of Juvenile Myelomonocytic Leukemia. J Clin Med. 2021;10(14):3084.
15. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.
16. Campbell M, Kiss C, Zimmermann M, Riccheri C, Kowalczyk J, Felice MS, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 Trial. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(19):3499-3511.
17. Bajčiová V. Dědičné nádorové syndromy v dětské onkologii. Praha: Current Media; 2020.

VĚRNÝM ČTENÁŘŮM



SUPPLEMENTUM

SYNDROM OBSTRUKCE SINUSOID/ VENOOKLUZIVNÍ NEMOC JATER

MUDr. Jan Vydra, Ph.D., MUDr. Milan Navrátil

https://doi.org/10.36290/xon.2023.059

Tinnitus – úvodní příznak synchronního výskytu paragangliomu a renálního karcinomu u germinální mutace SDHB genu (PGL4 syndrom)

Martin Štěrba, Viera Bajčiová
Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno

Tinnitus je popisován jako nepříjemný sluchový vjem bez externího zdroje zvuku, jedná se o příznak, nikoliv samostatnou diagnózu. Jedná se o relativně častý příznak a udává se, že až 10 % světové populace trpí chronickým tinnitem, v České republice je s tímto příznakem sledováno zhruba 700 000 pacientů. Mezi příčiny tinnitu řadíme mechanické poškození sluchového aparátu, infekce, neurologická, metabolická a psychiatrická onemocnění, hypertenzi a mnoho dalších. Právě hypertenze bývá zejména u dětí hlavně sekundární etiologie a je nutné pátrat po její příčině. Jednou z nich může být i sekretoricky aktivní tumor produkující katecholaminy, jakým je paragangliom nebo feochromocytom. U těchto vzácných typů nádorů je nutné molekulárně genetické vyšetření k vyloučení genetické predispozice, která by pro pacienta znamenala celoživotní sledování.

Klíčová slova: tinnitus, hypertenze, paragangliom (PGL), feochromcytom (PHEO), renální karcinom (RCC), SDHB gen, PGL4 syndrom.

Tinnitus – an initial symptom of synchronous occurence of paraganglioma and renal cell carcinoma in a germline mutation of the SDHB gene (PGL4 snydrome)

Tinnitus is described as an unpleasant auditory sensation without an external source, it is a symptom, not a clinical diagnosis. It is a relatively common symptom and it is reported that up to 10% of the world's population suffers from chronic tinnitus, in the Czech Republic about 700,000 patients are complaining of tinnitus. The causes of tinnitus include mechanical damage to the hearing system, infections, neurological, metabolic and psychiatric diseases, hypertension and many others. Etiology of hypertension is especially in children mainly secondary and it is necessary to search for its underlying cause. One of them may be a secretory active tumour producing catecholamines such as paraganglioma or pheochromocytoma. In these rare types of tumours, molecular genetic testing is necessary to rule out a genetic predisposition syndrome that would require lifelong follow-up for the patient.

Key words: tinnitus, hypertension, paraganglioma (PGL), pheochromocytoma (PHEO), renal cell carcinoma (RCC), SDHB gene, PGL4 syndrome.

Úvod

Paragangliom (PGL) je typ nádoru vyrůstající z extraadrenálních paraganglií, vycházející z chromafinních buněk neurální lišty, které se vyskytují paraspinálně od báze lební až po malou pánev. Pokud vychází z chromafinních buněk dřeně nadledviny hovoříme o feochromocytomu. PGL se mohou vyvinout kdekoliv podél páteřního kanálu a mohou vyrůstat z ganglií jak sympatického, tak parasympatického nervového systému. PGL patří mezi nádory s nejvyšší mírou hereditární zátěže, odhaduje se, že téměř 30 % PGL vzniká na základě genetické predispozice. PGL a feochromocytom patří mezi vzácné typy nádorů, společná prevalence se odhaduje na 0,8 případů na 100 000 lidí (1, 2). Klinická symptomatologie PGL závisí od primární lokalizace a typu paraganglií, ze kterých vyrůstají. Většina PGL včetně adrenálního feochromocytomu vyrůstá z buněk sympatického nervového systému a produkuje katecholaminy. Jejich produkce vede k hypertenzi, která může být příčinou iniciálních klinických příznaků včetně tinnitu (3, 4).

SDH deficientní renální karcinom (RCC) je specifická podjednotka renálního karcinomu poprvé popsána ve WHO klasifikaci z roku 2016. Jedná se o velmi vzácný typ karcinomu představující pouze do 0,2 % všech renálních



MUDr. Martin Štěrba
Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno
Sterba.Martin@fnbrno.cz

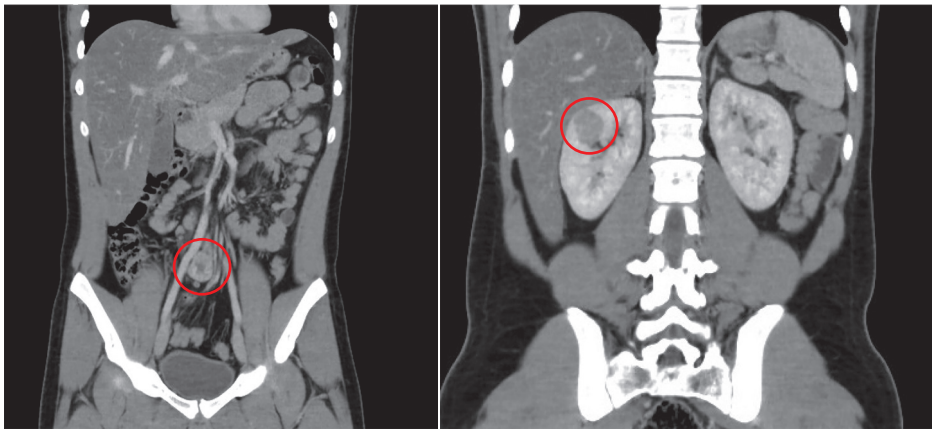
Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):316-318
Článek přijat redakcí: 27. 8. 2023
Článek přijat k publikaci: 24. 9. 2023

karcinomů v populaci s mediánem věku diagnózy kolem 40 let.

Obvykle je hodnocen jako méně agresivní forma RCC s nízkým rizikem metastáz, ale rizikem metachronního rozvoje. V dostupné anglosaské literatuře zatím nebyl publikován podobný případ synchronního výskytu dvou nádorů typických pro germinální mutaci SDHB u jedince pod 20 let věku (5).

Touto kazuistikou chceme poukázat, že i běžný symptom, jakým je tinnitus, může vést k diagnostice nádorové duplicity na podkladě genetické predispozice.

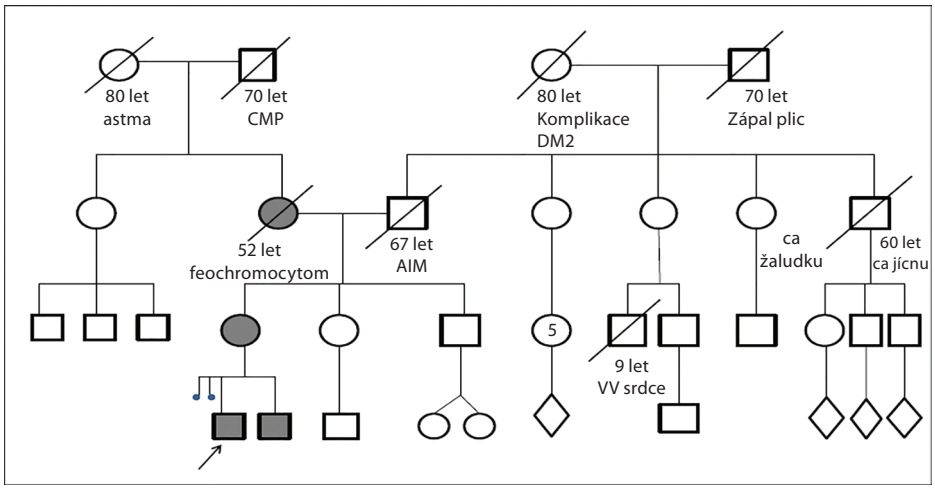
Obr. 1. *Vstupní CT vyšetření břicha a malé pánve s nálezem paragangliomu pod bifurkací břišní aorty (vlevo) a renálního karcinomu v horní třetině pravé ledviny (vpravo), zdroj: materiál KDO*



Kazuistika

Naše kazuistika popisuje 18letého mladého muže s anamnézou náhle vzniklého tinnitu obou uší bez předchozího úrazu či infekce. Předchozí anamnéza nebyla relevantní, v rodinné anamnéze stojí za zmínku hypertenze u otce a úmrtí babičky na údajný karcinom nadledviny. Pacient byl postupně vyšetřen na ORL k vyloučení lokální příčiny tinnitu, byla rovněž vyloučena neurologická příčina symptomů. V rámci došetřování byl opakovaně naměřen vyšší krevní tlak nad 99. percentil. Na UZ vyšetření břicha byla popsána kulovitá léze v horním pólu pravé ledviny, na doplněném CT vyšetření potvrzen tumor v horní třetině pravé ledviny a patologicky se sytící LU u bifurkace břišní aorty (Obr. 1). Na nízké dávce enalaprilu byl pacient předán do péče Kliniky dětské onkologie v Brně k doplnění stagingu při suspektní diagnóze renálního karcinomu s metastatickým postižením uzlin a k chirurgickému výkonu. V laboratoři byly naměřeny vysoké odpady katecholaminů v moči, ukazující na možnou příčinu hypertenze. Byla provedena chirurgická exstirpace patologické LU a biopsie tumoru pravé ledviny, z histologie patologické LU byl popsán paragangliom (extraadrenální feochromocytom), z ložiska na pravé ledvině dobře diferencovaný SDH deficientní renální karcinom. Pro současný výskyt 2 odlišných typů nádorů vysloveno podezření na syndromologickou příčinu. Následně byla provedena pravostranná nefrektomie se samplingem regionálních uzlin. Po operaci pacient absolvoval kontrolní 18FDG PET/MRI vyšetření, které potvrdilo dosažení 1. celkové remise, dále byl pacient pouze sledován bez nutnosti adjuvantní léčby. Klinicky zcela odezněl tinnitus, krevní tlak se postupně normalizoval. Doplněné celoexomové somatické a germinální vyšetření potvrdilo germinální mutaci v genu *SDHB c.586T>G/p.C196G*, která je popisována jako kauzální mutace u PGL a SDH defic. RCC a potvrzuje genetický syndrom, typ PGL4. Ostatní členové rodiny byli následně rovněž vyšetřeni (Obr. 2).

Obr. 2. *Genealogické vyšetření rodiny pacienta, zdroj: Materiál KDO*



Genetické příčiny

Jak již bylo popsáno výše, téměř 40 % PGL vzniká na základě genetické predispozice. Většina hereditárních PGL je způsobena germinální mutací genů kódujících proteiny komplexu sukcinátdehydrogenázy (SDH), konkrétně geny *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* a *SDHD*, dle dané mutace popisujeme SDH asociované genetické syndromy u feochromocytomu a PGL (Obr. 3), méně často pak geny *MAX* a *TMEM127*. Celkově bylo popsáno asi 20 genů, jejichž germinální mutace je asociována se vznikem PGL (6, 7).

Enzymový komplex SDH je důležitou součástí oxidační fosforylace a Krebsova cyklu, kdy přeměňuje sukcinát na fumarát, sukcinát tak funguje jako senzor oxidačního stresu a aktivuje buněčné metabolické pochody včetně buněčného růstu. Geny SDH plní roli tumor supresorových genů a jejich mutace vede ke ztrátě aktivity komplexu SDH. Hromadění nemetabolizovaného sukcinátu spouští hypoxické buněčné pochody i za normoxemie a vede k nekontrolovanému buněčnému růstu (8).

Hereditární PPGL je autozomálně dominantně dědičný s variabilní penetrací od 20 % do 77 %, u mutací v genech SDHD a SDHAF2 je riziko rozvoje PPGL pouze v případě, že patogenní mutace je paternální (9).

Mezi další syndromy asociované s výskytem PGL a feochormocytomu jsou MEN2 (syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie 2), NF1 (neurofibromatóza typu 1, nemoc von Rcklinghausen) a VHL (von Hippel-Lindau syndrom) (10).

Obr. 3. *SDH asociované genetické syndromy u feochromocytomu a PPG , zdroj: Gill AJ (11)*

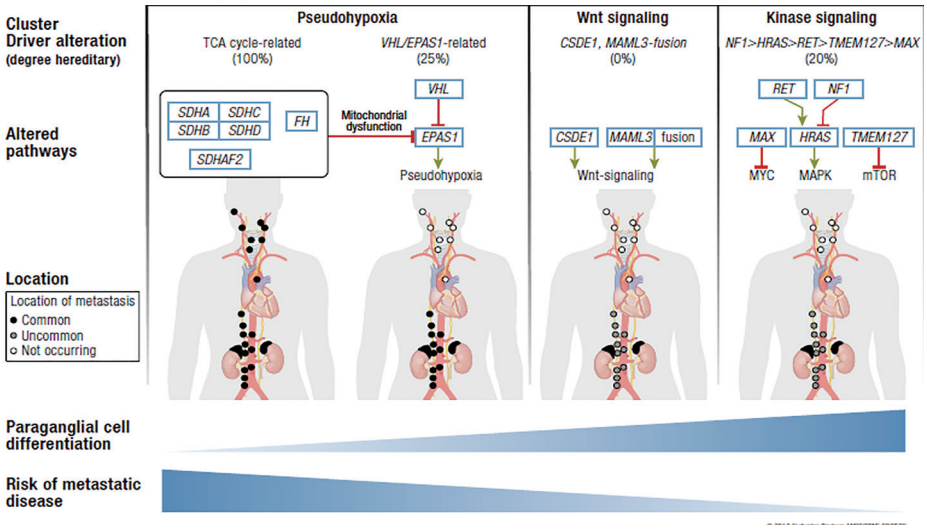
Název syndromu	Gen	Dědičnost	Maternální imprinting	Frekvence	Penetrace	Převažující pohlaví	Typy nádorů a lokalizace
PGL1	*SDHD*	AD	Ano	Častý	Vysoká	Rovnoměrně	PGL hlavy a krku, břišní PGL, PHEO, SDH def. GIST
PGL2	*SDHAF2*	AD	Ano	Velmi vzácný	N/A	Rovnoměrně	PGL hlavy a krku
PGL3	*SDHC*	AD	Ne	Vzácný	Nízká	Rovnoměrně	PGL hlavy a krku, SDH def. RCC
PGL4	*SDHB*	AD	Ne	Běžný	Vysoká	Rovnoměrně	PGL hlavy a krku, břišní PGL, SDH def. RCC
PGL5	*SDHA*	AD	Ne	Vzácný	Velmi nízká	Rovnoměrně	SDH def. GIST

AD – autozomálně dědičné, N/A – neznámé, PGL – paragangliom, PHEO – feochromocytom, GIST – gastrointestinální tumor, RCC – renální karcinom, def. – deficientní

Zcela zásadní je korelace genotypu a fenotypu, určuje lokalizaci PPGL, schopnost produkovat hormony, klinické příznaky, riziko malignizace a celkovou prognózu (Obr. 4). Z toho důvodu by měli být všichni dětští pacienti s PGL molekulárně geneticky vyšetřeni. Konkrétně při podezření na hereditární paragangliom by měl panel obsahovat geny FH, NF1, RET, SDHB, SDHD, VHL, MEN1, SDHA, SDHAF2, SDHC, TMEM127 a MAX (11, 12).

Nositelé mutace v genu SDHB mají kromě PGL zvýšené riziko rozvoje gastrointestinálních stromálních nádorů, papilárního karcinomu štítné žlázy, neuroblastomu nebo právě renálního karcinomu.

Obr. 4. *Molekulární podskupiny PGL, zdroj: Crona et al. (6)*



Diagnostika

Klinická manifestace hereditárního PGL je velice variabilní, závisí od primární lokalizace a typu paraganglií, ze kterých vyrůstá. Většina z nich, včetně feochromocytomu, vyrůstá z buněk sympatického nervového systému a mají tak schopnost produkce katecholaminů, zejména adrenalinu a noradrenalinu. To vede k hypertenzi (trvalé či paroxyzmální), která je příčinou iniciálních klinických příznaků – bolestí hlavy, závratí, tachykardie, palpitací, poruchy vidění nebo právě tinnitu. PGL vyrůstající z buněk parasympatického nervového systému se většinou manifestují příznaky lokálními – hmatná rezistence, obstrukce dýchacích cest, kašel, dysfagické potíže, Hornerův sydnrom (mióza, ptóza, enoftalmus) nebo poruchy hlavových nervů. Klinické příznaky se zhoršují při zvýšeném tonu sympatiku např. při fyzické aktivitě. Biologicky je většina PGL benigních, ale všechny mají maligní a metastatický potenciál, riziko je závislé na konkrétní genetické mutaci, např. mutace v genu SDHB je spojena s vysokým maligním potenciálem.

Incidence hereditárních PGL u dětí je velmi nízká, většina těchto nádorů vzniká v 2. a 3. dekádě, z celkového počtu PGL v populaci je asi 20 % diagnostikováno v dětském věku, avšak až 80 % z nich je hereditárních. Je tedy potřeba na ně myslet při multifokálních či bilaterálních onemocněních, pozitivní rodinné anamnéze, či při současném výskytu dalšího odlišného typu nádoru.

Závěr

Feochromocytom/PGL a nádory asociované s mutací SDH komplexu patří u dětí a dospívajících mezi vzácné typy nádorů. Genetické vyšetření je nutné u všech pacientů s tímto typem onemocnění bez ohledu na rodinnou anamnézu, a to nejen z pohledu diagnostického, ale i terapeutického a prognostického. Všichni pacienti s potvrzenou mutací (tzv. syndromoví pacienti) vyžadují celoživotní sledování (13).

LITERATURA

1. Costa MHS, Ortiga-Carvalho TM, Violante AD, et al. Pheochromocytomas and Paragangliomas: Clinical and Genetic Approaches. Front Endocrinol. 2015;6:126.
2. Calissendorff J, Juhlin CC, Bancos I, et al. Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas: A Practical Guidance. Cancers. 2022;14(4):917.
3. Sedláčková E. Neuroendokrinní nádory v kazuistikách. Praha: Current Media, s. r. o.; 2019.
4. Bholah R, Bunchman TE. Review of Pediatric Pheochromocytoma and Paraganglioma. Front Pediatr. 2017;5:155.
5. Kuroda N, Yorita K, Nagasaki M, et al. Review of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. Pol J Pathol Off J Pol Soc Pathol. 2016;67(1):3-7.
6. Crona J, Taïeb D, Pacak K. New Perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: Toward a Molecular Classification. Endocr Rev. 2017;38(6):489-515.
7. Muth A, Crona J, Gimm O, et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. J Intern Med. 2019;285(2):187-204.
8. Kantorovich V, Pacak K. New insights on the pathogenesis of paraganglioma and pheochromocytoma. F1000Research. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1500.
9. Bajčiová V, et al. Dědičné nádorové syndromy v dětské onkologii. Praha: Current Media, s.r.o.; 2020.
10. Liu P, Li M, Guan X, et al. Clinical Syndromes and Genetic Screening Strategies of Pheochromocytoma and Paraganglioma. J Kidney Cancer VHL. 2018;5(4):14-22.
11. Gill AJ. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia. Histopathology. 2018;72(1):106-116.
12. Babic B, Patel D, Aufforth R, et al. Pediatric patients with pheochromocytoma and paraganglioma should have routine preoperative genetic testing for common susceptibility genes in addition to imaging to detect extra-adrenal and metastatic tumors. Surgery. 2017;161(1):220-227.
13. Rednam SP, Erez A, Druker H, et al. Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2017;23(12):e68-75.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.060

Hepatoblastom u třech sourozenců na podkladě familiární adenomatózní polypózy

Viera Bajčiová
Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno

Nejčastější primární nádor jater u dětí je hepatoblastom. Jednou z příčin vzniku může být genetická predispozice. Cca 14 % hepatoblastomů vyrůstá na podkladě familiární adenomatózní polypózy. Popisujeme kazuistiku rodiny s genetickou predispozicí – ze 4 dětí 3 byly pozitivně testovány na genetice s FAP, u všech 3 dětí se rozvinul hepatoblastom v útlém dětském věku. Prezentovaná rodina podporuje genetický skrínink dětí z FAP pozitivní rodiny ve věku 6 měsíců až 1 rok s následnou dispenzarizací.

Klíčová slova: genetické syndromy, hepatoblastom, familiární adenomatózní polypóza.

Hepatoblastoma in three siblings associated with familial adenomatous polyposis

Hepatoblastoma is the most common primary tumour of the liver in children. Genetic predisposition may be one of the causative factors. Approximately 14 % of hepatoblastomas occur as a result of familial adenomatous polyposis. We describe a case report of a family with a genetic predisposition – three out of four children tested positive for FAP, and the three children developed hepatoblastoma at a very early age. The presented family supports genetic screening of children from a FAP-positive family at the age of 6 months to 1 year with subsequent surveillance.

Key words: genetic syndromes, hepatoblastoma, familial adenomatous polyposis.

Úvod

Nádory jater jsou u dětí vzácné, tvoří cca 1–3 % ze všech zhoubných onemocnění pod 15 let věku. Přesto jsou 3. nejčastějším intraabdominálním nádorem u dětí. Typ nádoru jater je věkově specifický, jeho biologické chování je většinou maligní (66–75 %). Nejčastějším primárním maligním nádorem jater u dětí je hepatoblastom s vrcholem výskytu do 4 let věku (medián 19 měsíců). Po 5. roku věku je již vzácný. Příčiny vzniku hepatoblastomu většinou nejsou známé a výskyt je sporadický (1). Nicméně je známých několik rizikových faktorů, kongenitálních anomálií a genetických syndromů asociovaných se zvýšeným rizikem vzniku hepatoblastomu (2, 3).

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) je genetický nádorový predispoziční syndrom asociován s mnohočetnými adenomatózními střevními polypy a zvýšeným rizikem vzniku nádorů střeva u dospělých pacientů, především kolorektálního karcinomu. Průměrný věk, kdy se polypy objeví, je 16 let. Přibližně 25 % FAP případů u dětí je způsobeno de novo mutací s negativní rodinnou anamnézou. Nejčastějším nádorem dětského věku asociovaným s FAP je hepatoblastom (2–8).

Kazuistika

Dívenka ve věku 2,5 roku si začala stěžovat na bolesti břicha, které byly provázeny nevolností, zvracením a průjmy. Z celkových příznaků měla teploty kolem 38 °C. Po 3 dnech potíží byla vyšetřena pediatrem, který popisuje abdominální distenzi. V krevním obrazu byla přítomna anémie, trombocytóza a neutrofilie. Proto byla zahájena léčba antibiotiky, ale dívenka léky per os netolerovala, odmítala i tekutiny, proto byla přijata na spádové dětské oddělení k i. v. léčbě. Klinicky byla pacientka bledá, s výrazným zvětšením břicha, hmatnou nádorovou masou sahající až téměř do pravého třísla, s výraznější abdominální žilní kresbou. V klinickém obraze nebyly známky jaterní dysfunkce (neměla žloutenku, nebyly přítomny krvácivé projevy ani otoky či ascites). Iniciální rentgenový snímek hrudníku byl bez patologie, na ultrazvuku břicha byl potvrzen objemný nádor vyrůstající z jater velikosti 94 × 97 × 101 mm, vs. hepatoblastom.

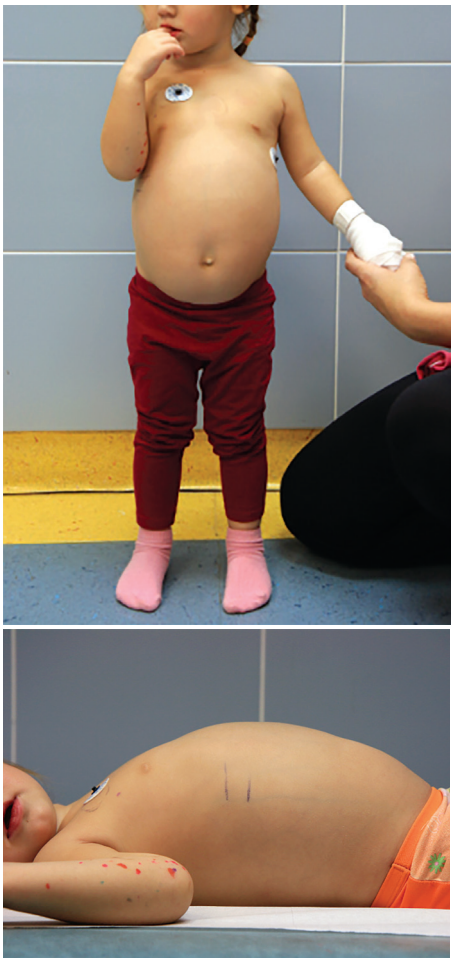
Zajímavá byla její rodinná anamnéza – tatínek byl sledován na onkologii pro střev-



MUDr. Viera Bajčiová, CSc.
Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno
Bajciova.Viera@fnbrno.cz

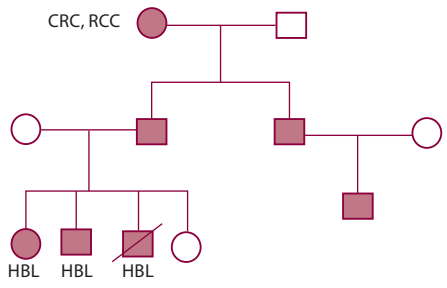
Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):319-322
Článek přijat redakcí: 31. 8. 2023
Článek přijat k publikaci: 24. 9. 2023

Obr. 1. *Klinický obraz při přijetí (materiál KDO FN Brno)*

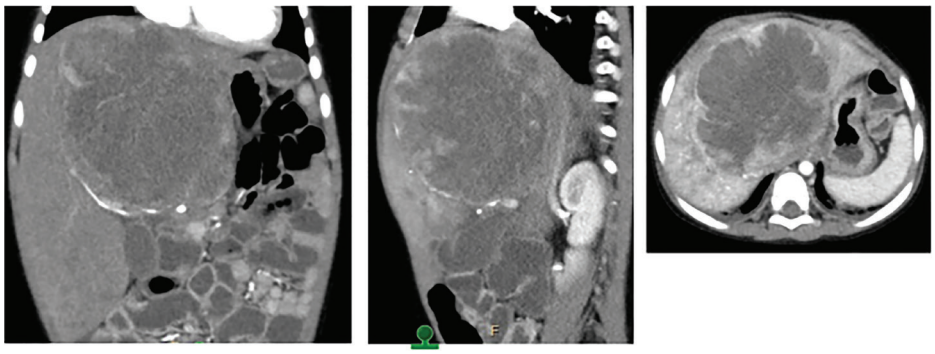


ní polypy a geneticky potvrzenou familiární adenomatózní polypózu (FAP). Stejnou diagnózu má i jeho bratr. Matka otce byla léčena pro kolorektální karcinom a karcinom ledviny rovněž při potvrzené FAP. Mladší bratr dívenky byl léčen ve věku 18 měsíců v roce 2014 pro hepatoblastom standardního rizika při potvrzené FAP. Bratr žije v kompletní remisi. Následně se rodičům narodilo 3. dítě – gravidita byla bez problémů, ale dítě se narodilo mrtvé (strangulace pupeční šňůrou). Sekčně byl nalezen hepatoblastom a byla potvrzena FAP (Obr. 2).

Obr. 2. *Genealogram rodiny s FAP (materiál KDO a OLG FN Brno)*



Obr. 3. *Vstupní CT vyšetření břicha (materiál KDO FN Brno)*



Pacientka byla přeložena na Kliniku dětské onkologie, kde proběhlo komplexní vstupní vyšetření včetně biopsie tumoru. Vstupní hladina nádorového markeru – alfafetoproteinu byla nízká (18,1 kU/l), laktát dehydrogenáza (LDH) 13,5 µkat/l. Zobrazovacími metodami byly vyloučeny vzdálené metastázy (Obr. 3). Biopticky byl potvrzen epiteloidní malobuněčný nediferencovaný hepatoblastom, grade IV pravého laloku jater, PRETEXT II, P1, V0, F0, C1, R0, M0 AFP negativní, zařazen do skupiny vysokého rizika dle aktuálního léčebného protokolu PHITT (Paediatric Hepatic International Tumour Trial).

Vzhledem k vysokému riziku a rodinné anamnéze proběhlo molekulárně genetické vyšetření. Germinální celoexomové sekvenování (WES) potvrdilo mutaci v APC genu c.3183_3187 a mutaci FGFR4. V nádorové tkáni byly nalezeny somatické mutace v genech BCOR1, TSC2, NOTCH1 a ERBB2 klasifikovány jako pravděpodobně patogenní (třída IV) (Obr. 4 a 5). Imunohistochemicky byl nádor β-catenin silně pozitivní, INI1 pozitivní, vimentin pozitivní, AFP negativní. Byla prokázána vysoká mutační nálož v nádoru – 48 mutací/1 megabázi, ale nebyla prokázána mikrosatelitní instabilita. Vysokou mutační nálož, která je nezvyklá u dětských nádorů jater, si vysvětlujeme vysoce rizikovým a nepříznivým podtypem hepatoblastomu. Exprese PD-L1 byla negativní. Transkriptom z nádorové tkáně prokázal signifikantní deregulaci genů kódujících tyrozin-kinázy a genů kódujících imunitní procesy.

Dívenka zahájila neoadjuvantní chemoterapii dle PHITT protokolu rameno D pro vysoké riziko. Po 3 blocích neoadjuvance bylo dosaženo redukce objemu nádoru o cca 60 %. Následně byla provedena operace – R1 resekce nádoru. Histologicky byla potvrzena

Obr. 4. *Výsledek somatického celoexomového sekvenování (WES)*

Gene	Variant (c.DNA/protein)	F (%)	Therapeutic plan	Variant classification*
BCORL1	c.1153A>C/p.T385P	23	(Epigenetic treatment)	IVc
BCOR	c.4459G>A/p.A1487T	7	Imatinib, epigenetic treatment	IVa
TSC2	c.586G>A/p.A196T	14	mTOR inhibitors	IVc
ERBB2	c.1865C>A/p.A622E	11	RTK inhibitors	IVb
SRC	c.294G>T/p.R98S c.1501T>C/p.C501R	11 13	Bosutinib, dasatinib	IVa IVa
NOTCH1	c.7497C>A/p.S2499R	17	Gamma-secretase inhibitors, bortezomib	IVc

F = frequency of the variant in the tumor sample

Obr. 5. *Výsledek germinálního celoexomového sekvenování*

Gene	Variant (c.DNA/protein)	MAF (%)	Variant classification*
APC	c.3183_3187delACAAA/p.Q1062*	0,0009	Pathogenic (class 5)
FGFR4	c.1162G>A/p.G388R	30	VUS (class 3)

All variants listed are heterozygous.
MAF – minor allelic frequency – Non-Finnish European (gnomAD database)

Classification of variants:*
pathogenic – pathogenic mutation (class 5)
likely pathogenic variant (VLP, class 4)
variant of uncertain significance (VUS, class 3)
likely benign variant (VLB, class 2)
benign – benign variant (class 1)

100% nekróza. Dále pacientka pokračovala v adjuvantní chemoterapii, kterou ukončila v srpnu 2019. Byla dosažena 1. kompletní remise, která trvá.

Diskuze

Hepatoblastom je typický embryonální typ nádoru jater u dětí s vrcholem výskytu do 4 let věku. Histologicky rekapituluje vývojové etapy jater. Incidence se pohybuje mezi 1,2–1,5/1 milion. V České republice je meziroční incidence hepatoblastomu 1,4/1 milion (1, 2).

Etiologie hepatoblastomu často není známá a výskyt je sporadický. Mezi rizikové faktory vzniku hepatoblastomu patří nízká porodní hmotnost (pod 1 000 gramů) nebo vrozené vývojové chyby (hemihypertrofie). Není prokázán jednoznačný vliv faktorů zevního prostředí. Výrazně častější ve srovnání se zdravou populací je výskyt hepatoblastomu u genetických predispozičních syndromů (Beckwithův-Wiedemannův syndrom a familiální adenomatózní polypóza). Riziko hepatoblastomu je u FAP pozitivních dětí 750–7 500 násobně vyšší než u zdravé FAP negativní populace. Většina hepatoblastomů se vyskytne do 4 let věku (medián 18 měsíců). Získaná somatická mutace APC genu může být asociována se vznikem sporadického hepatoblastomu (2, 4, 9–11).

V současnosti při dynamickém rozvoji metod molekulární biologie a genetiky již lépe chápeme mechanismus tumorigeneze hepatoblastomu, ve které hraje klíčovou roli WNT/β-cateninová dráha. Tato dráha je jednou z predominantních buněčných drah modulujících embryonální vývoj a diferenciaci mnoha orgánů a systémů, je zapojena do procesů buněčné proliferace, apoptózy, invaze a migrace. U 85–90 % sporadických hepatoblastomů je prokázána somatická mutace β-cateninu (CTNNB1), která vede k overexpresi cyklinu D1 (CCND1) (3, 11). U FAP je genetickou příčinou germinální mutace APC tumor supresorického genu lokalizovaném na chromozomu 5q21 (cca 85 %), který je negativním regulátorem WNT/β-cateninové signální dráhy. APC gen má 15 exonů a je považován za jednoho ze „strážců genomu“. Ztráta funkce APC genu vede ke hromadění onkoproteinu β-cateninu s následnou nekontrolovanou buněčnou proliferací. Dědičnost FAP je autozomálně dominantní s vysokou penetrací (2–7, 11–13). U naší pacientky bylo vzhledem k rodinné anamnéze a vysoce rizikovému podtypu hepatoblastomu provedeno celoexomové sekvenování, které potvrdilo hereditární predispozici a rovněž potvrdilo vícečetné pravděpodobně patogenní somatické mutace, které mohly mít podíl na vzniku vysoce maligního podtypu hepatoblastomu.

V literatuře byly popsány minimálně 2 případy rodin s FAP, u kterých byl diagnostikován hepatoblastom u sourozenců (14, 15).

Klasická FAP má klinické projevy kolické a extrakolické. Iniciálně jsou děti s FAP klinicky bezpříznakové stran zažívacího traktu. Střevní polypy se začnou tvořit v 2. dekádě života, obvykle po 10. roku života (průměrný věk je 16 let). S rostoucím počtem polypů se objevují i klinické příznaky – nespecifické bolesti, břicha, průjem/obstipace, anémie, hleny v stolici nebo krvácení z konečníku. Při velkém počtu polypů mohou nastat problémy obstrukční (5, 12, 16).

K extrakolických projevům FAP patří desmoidy (nádory z myofibroblastů pojivové tkáně) lokalizované nejčastěji v oblasti přední břišní stěny. Mohou být lokálně agresivní a často lokálně recidivují. Dentální abnormity v asociaci s FAP jsou většinou v podobě poruch dentice, patognomické jsou odontomy čelisti. U dětí mohou být prvním klinickým příznakem upozorňujícím na možnou FAP. Kongenitální hypertrofie retinálního pigmentového epitelu (CHRPE) nedělá klinické potíže, ale je pro FAP typická. Vyskytuje se bez ohledu na věk, tedy i u nejmladších dětí (4, 6, 12).

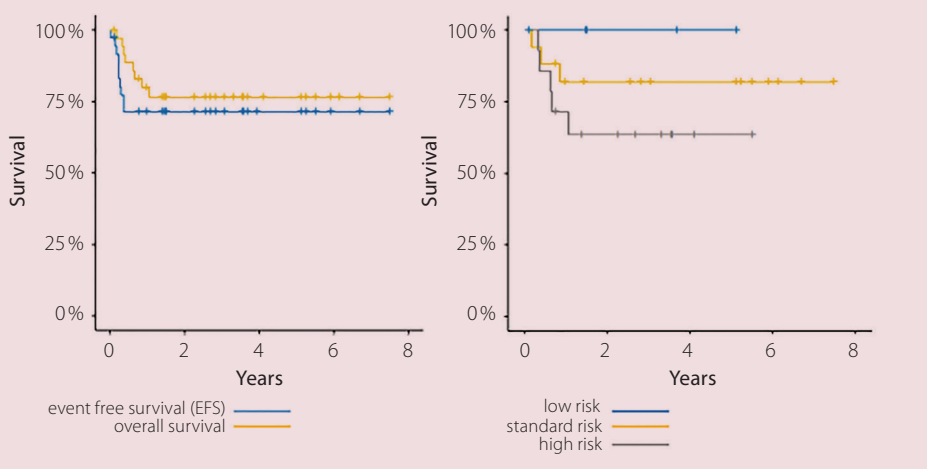
Celoživotní riziko vzniku nádorů zažívacího traktu u FAP (především kolorektálního karcinomu) je vysoké (Obr. 6) (4, 5, 7, 10, 12).

Asi 14 % pacientů s hepatoblastomem má geneticky potvrzenou FAP. Hepatoblastom jater u dětí může být iniciálně dlouho němý, nemá příznaky jaterní dysfunkce, protože vyrůstá v terénu zdravých jater. To je příčinou často lokálně pokročilých nádorů. Velikost a lokalizace nádorů výrazně ovlivňuje možnost radikální resekce, která je pro prognózu pacienta zásadní. Klinické příznaky FAP pozitivního hepatoblastomu se neliší od případů FAP negativních. Díky pokroku v diagnostice a novým léčebným možnostem – chemoterapii v rámci akademických klinických studií, biologické léčbě, imunoterapii a zlepšení chirurgických technik včetně transplantace jater

Obr. 6. *Celoživotní riziko nádorů u FAP (4)*

Lokalizace	Typ nádoru	Celoživotní riziko
Játra	hepatoblastom	1,6 %
Tlusté střevo, rektum	kolorektální adenokarcinom	98–100 %
Tenké střevo – duodenum	adenokarcinom	4–12 %
Tenké střevo distálně od duodena	adenokarcinom	vzácně
Pankreas	adenokarcinom	cca 1 %
Štítná žláza	papilární karcinom	1–12 %
CNS	meduloblastom	< 1 %
Žlučové cesty	adenokarcinom	cca 1 %
Žaludek	adenokarcinom	< 1 %
Břišní stěna	desmoidy	10–30 %

Obr. 7. *Křivky přežití hepatoblastomu na KDO FN Brno (1998–2023)*



se dnes daří vyléčit více než 70 % pacientů. Prognóza FAP pozitivních hepatoblastomů není horší než u sporadických nádorů (2, 3, 11). V České republice je 5leté přežití hepatoblastomu 78,8 % (Obr. 7) (www.uzis.cz).

Závěr

Na základě výsledků rozsáhlých studií lze potvrdit, že genetické alterace a epigenetické modifikace hrají důležitou roli ve vzniku a progresi hepatoblastomu. Tyto mechanizmy jsou komplexní a kromě objasnění etiopatogeneze nádoru mohou představovat i možné prediktivní biomarkery ovlivňující prognózu. Rovněž se hledá jejich využití jako léčebných cílů v rámci personalizované léčby (2).

Otázka časné detekce nádoru je klíčová pro další strategii léčby a prognózu pacienta. V dětském věku ale není jednoznačná shoda stran genetického testování. Dětští onkologové většinou preferují na základě výše udaných informací genetický skrínink FAP u všech pacientů s hepatoblastomem (3, 8, 11, 12).

U dětí FAP pozitivní rodiny bylo v minulosti doporučeno genetické testování ve věku 12–14 let s ohledem na vznik střevních polypů. Dnes při znalosti rizika vzniku hepatoblastomu s mediánem věku kolem 18 měsíců preferujeme genetické testování již v útlém dětském věku (po dovršení 6. měsíce života). Při potvrzení mutace v APC genu je doporučena onkologická dispenzarizace a multioborové sledování. Iniciální koloskopie je doporučena ve věku 12–14 let (Obr. 8) (2–4, 8–12).

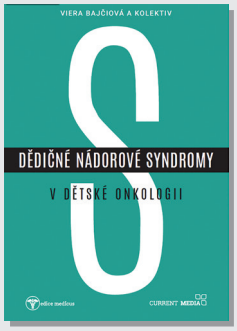
Obr. 8. *Doporučené sledování u pacientů s FAP u dětí (4)*

Typ nádoru	Věk	Typ vyšetření	Interval
Kolorektální karcinom	12 let	koloskopie a sigmoidoskopie	2 roky při přítomnosti polypů 1 rok
Karcinom horního GITu	20 let (NCCN) 23–30 let (ACG)	ezofagogastroduodenoskopie	6 měsíců – 4 roky (dle názvu)
Karcinom štítné žlázy	15–18 let	ultrazvuk štítné žlázy fT3, TSH, thyreoglobulin	1 rok 1 rok
Desmoidy	18 let	ultrazvuk břicha CT/MRI při pozitivním nálezu UZ	1 rok 1–3 roky po kolektomii 5–10 let
Hepatoblastom	od narození a potvrzení FAP	monitor AFP ultrazvuk břicha	6 měsíců do věku 5 let 6 měsíců od věku 5 let
Adrenální nádory		skrínink není doporučen	
Meduloblastom a nádory CNS		skrínink není doporučen	

LITERATURA

1. Feng J, Polychronidis G, Heger U, et al. Incidence trends and survival prediction of hepatoblastoma in children: a population-based study: Cancer Communications. 2019;39:62. doi.org/10.1186/s40880-019-0411-7.
2. Zhu LR, Zheng W, Gao Q, et al. Epigenetics and genetics of hepatoblastoma: linkage and treatment. Front Genet. 2022;Nov 30:13:107%091. doi: 10.3389/fgenet.2022.1070971.
3. Nussbaumer G, Benesch M. Hepatoblastoma in molecularly defined, congenital diseases. Am J Med Genet. 2022;188(9):2527-2535
4. Jasperson KW, Patel SG, Ahnen DJ. APC associated polyposis conditions. Gene reviews. 1998; Dec 18 (updated 2017 Feb 2). In: Adams MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. Gene reviews [internet]. Seattle;1993-2020.
5. Soyer T. Polypoid disease of colon in children. Pediatr Surg Int. 2020;Jan21: doi:10.1007/s00383-020-04621-3.
6. Katabathina VS, Menias CO, Khanna L, et al. Hereditary gastrointestinal cancer syndromes: role of imaging in screening, diagnosis and management. RadioGraphics. 2019;39:1280-1301.
7. Plevová P. Nové poznatky o geneticky podmíněných nádorech tlustého střeva a polypózách gastrointestinálního traktu. Klin. Onkol. 2019;32(Suppl 2):97-108.
8. Orbach D, Brecht IB, Corradini N, et al. The role of cancer predisposition syndrome in children and adolesents with very rare tumours. EJC Paed Oncol. 2023;2:(7696).doi:10.1016/j.ejped.2023.100023.
9. Aretz S, Koch A, Uhlhaas S, et al. Should children at risk for familial adenomatous polyposis be screened for hepatoblastoma and children with apparently sporadic hepatoblastoma be screened for APC germline mutations? Ped Blood Cancer. 2006;47(6):811-818.
10. Achatz MS, Porter ChC, Brugieres L, et al. Cancer screening recommendations and clinical management of inhereted gastrointestinal cancer syndromes in childhood. Clin Cancer Res. 2017;23(33):107-115.
11. Trobaugh-Lotrartio AD, López-Terrada D, Li P, et al. Hepatoblastoma in patients with molecularly proven familial adenopatous polyposis: clinical characteristics and rationale for surveillance screening. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(8):e27103.doi:10.1002/pbc.27103.
12. Bajčiová V, et al. Dědičné nádorové syndromy v dětské onkologii. Kapitola Familiární adenomatosní polypóza. Praha: Current Media, s.r.o. 2020; p.10-184.
13. Patel R, Hyer W. Practical management of polyposis syndromes. Frontline Gastroenterol. 2019;10:379-387.
14. Gaspar EC, Kloor M, Bozukova M, et al: Hepatoblastoma in two siblings and familial adenomatous polyposis: causal nexus or coincidence? Fam Cancer. 2012;11(3):529-533.
15. Sanders RP, Furman WL. Familial adenomatous polyposis in two brothers with hepatoblastoma: implications for diagnosis ans screening. Ped Blooc Cancer. 2006;47(6):851-854.
16. Kidambi TD, Kohli DR, Samadder NJ, et al. Hereditary polyposis syndromes. Curr Treat Options Gastro. 2019;17(4):650-665.

KNIŽNÍ NOVINKA



Viera Bajčiová a kolektiv

DĚDIČNÉ NÁDOROVÉ SYNDROMY V DĚTSKÉ ONKOLOGII

Kniha „Dědičné nádorové syndromy v dětské onkologii" poskytuje přehled dědičných syndromů asociovaných s dětskými typy nádorů. Jde o velmi širokou škálu syndromů vyžadujících většinou multioborovou péči a sledování. Dosud bylo popsáno kolem 200 dědičných nádorových syndromů, ale pouze kolem 75 je asociovaných s dětskými typy nádorů. Syndromy jsou vzácné, většinou s autozomálně dominantním přenosem. Na základě objevení predispozičních genů pro různé dědičné nádorové syndromy je možné předcházet vzniku nádorů mnohem účinněji než dříve a začít se specializovanou prevencí již v mladém věku. Identifikace dědičné predispozice k nádorům je důležitou součástí cílené onkologické prevence v populaci. Kniha má za cíl podat přehled nejčastěji se vyskytujících dědičných nádorových syndromů asociovaných s dětskými typy nádorů, doporučený věk pro genetické vyšetření, doporučení pro multioborovou péči, typ a frekvenci jednotlivých vyšetření dle typu syndromu a nádorové predispozice. S různými typy hereditárních nádorových syndromů se můžou ve své praxi setkat neonatologové, pediatři primární péče, onkologové, ale i lékaři mnoha dalších specializací (neurologové, kardiologové, nefrologové, gastroenterologové, kožní lékaři, oční lékaři atd.). Kniha je tedy určená nejen onkologům nebo genetikům, ale prakticky všem lékařům a pediatrům, kteří se starají o mladou generaci pod 20 let věku.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.061

Časově omezená terapie u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií

Daniel Lysák
Hemato-onkologické oddělení, FN Plzeň

Dostupnost cílených molekul, jako jsou inhibitory anti-apoptotického bcl-2 proteinu (BCL2i) nebo Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi), způsobila revoluci v léčbě chronické lymfocytární leukemie (CLL). Klinické studie prokázaly účinnost a bezpečnost těchto molekul při léčbě jak nově diagnostikovaného, tak relabujícího/refrakterního onemocnění. K dispozici je řada léčebných režimů, které jsou založeny buď na kontinuální dlouhodobé monoterapii BTKi, anebo se jedná o časově omezenou léčbu kombinací venetoclaxu s dalším lékem. Časově omezená terapie nabízí některé výhody, které jsou diskutovány v kontextu rozhodování o vhodné terapii u konkrétního nemocného.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, časově omezená terapie, venetoclax, ibrutinib, acalabrutinib, BCL2i, BTKi, minimální reziduální nemoc.

Fixed duration therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia

The availability of targeted molecules such as anti-apoptotic bcl-2 protein (BCL2i) or Bruton's tyrosine kinase (BTKi) inhibitors has revolutionized the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL). Clinical studies have demonstrated the efficacy and safety of these molecules in the treatment of both newly diagnosed and relapsing/refractory disease. A number of treatment regimens are available that are based on either continuous long-term BTKi monotherapy or fixed duration treatment combining venetoclax with another drug. Some of the advantages offered by the fixed duration therapy are discussed in the context of deciding on the appropriate therapy for a specific patient.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, fixed duration therapy, venetoclax, ibrutinib, acalabrutinib, BCL2i, BTKi, minimal residual disease.

Úvod

Současná terapie chronické lymfocytární leukemie se v posledních letech výrazně proměnila a stále více se opírá o nové cílené léky. Jedná se zejména o inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi), jako je ibrutinib, acalabrutinib nebo zanubrutinib, anebo inhibitory anti- apoptotického bcl-2 proteinu (BCL2i), kam patří venetoclax. Tyto léky byly nejprve schváleny a začaly se používat jako monoterapie (ibrutinib 2014, venetoclax 2017). Jejich odlišný mechanismus účinku nicméně vedl záhy ke vzniku kombinovaných režimů s větší efektivitou. V současné době máme proto možnost volit mezi dlouhodobou monoterapií BTKi podávanou do progrese onemocnění nebo intolerance (kontinuální terapie) a časově omezenou léčbou kombinací dvou léků, která se podává po dobu jednoho nebo dvou let (FDT, fixed duration treatment). Oba přístupy mají své výhody a nevýhody a svou cílovou skupinu pacientů, nicméně stále více se prosazuje koncept časově omezené léčby. Ještě v nedávné době (od 90. let do druhé dekády po roce 2000) byla hlavní léčebnou modalitou u CLL chemoimunoterapie, která byla podávána v několika cyklech v časově omezeném období. Princip časově omezené léčby tedy není zcela nový a zažívá svou renesanci v režii nových cílených molekul. Časově omezená léčba se zvažuje zejména u dosud neléčených pacientů (TN), ale místo má i v dalších liniích léčby. V případě relabujících nebo refrakterních onemocnění (R/R), a dále především v přítomnosti nepříznivých genetických změn jako del17p a/nebo *TP53* mutace, se častěji setkáváme s kontinuální terapií. Léčba konkrétního pacienta je vždy výrazně individualizovaná a její optimální volba vychází z posouzení řady okolností na straně pacienta a jeho onemocnění. Zároveň se uplatňují informace, které průběžně získá-

doc. MUDr. Daniel Lysák, Ph.D.
Hemato-onkologické oddělení, FN Plzeň
LYSAK@fnplzen.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):323-328
Článek přijat redakcí: 2. 10. 2023
Článek přijat k publikaci: 3. 11. 2023

váme z probíhajících klinických hodnocení i z většího pochopení mechanismů vzniku rezistence a klonálního vývoje na molekulární úrovni, které volbu vhodného typu terapie a jejího sekvenování dále upřesňují.

Venetoclax a anti CD20 protilátky

Venetoclax byl nejprve studován jako samostatný lék podávaný u pacientů s relabující/refrakterní CLL do progrese onemocnění (1). Současné léčebné postupy jej využívají nejčastěji v kombinaci a to buď s anti-CD20 protilátkou, anebo BTK inhibitorem jako časově omezenou léčbu. Ve studii MURANO byl venetoclax s rituximabem (režim VR, trvání 24 měsíců) porovnáván s režimem bendamustin plus rituximab (BR) u pacientů s R/R CLL (2). Rameno s venetoclaxem nabídlo delší PFS (medián 54 vs. 17 měsíců, p < 0,0001) a to napříč biologickými podskupinami (37 vs. 13 měsíců pro pacienty s del17p). Rozdíl byl patrný i ve výskytu celkových a kompletních odpovědí (~ 90 % vs. ~70 %, 27 % vs. 8 %) v neprospěch chemoimunoterapie. Rozdíl v celkovém přežití mezi oběma skupinami se projevil s delším follow-up (70 % vs. 51 % v 7 letech, HR 0,53) a zároveň měli pacienti po venetoclaxu podstatně delší dobu do zahájení další terapie (medián 63 vs. 24 měsíců, HR 0,30) (3, 4).

Studie CLL14 se zabývala dosud neléčenými pacienty a porovnávala venetoclax s obinutuzumabem (režim VO) oproti chemoimunoterapii chlorambucil plus obinutuzumab (CLBO) (5, 6). Cílovou populací byli komorbidní pacienti (CIRS > 6 nebo clearance < 70 ml/min), oba režimy se podávaly po dobu 12 měsíců. Celkových a kompletních remisí bylo více po venetoclaxu (~85 % vs. ~70 %, p < 0,001; 50 % vs. 23 %, p < 0,001). Dlouhodobá analýza po ≥ 5 letech od ukončení léčby potvrdila delší PFS při kombinaci s venetoclaxem (53 % vs. 22 % v 6 letech, p < 0,0001), které bylo možné pozorovat i u pacientů s rizikovými genetickými změnami jako del17p či nemutovaný gen pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (*IGVH*). Rozdíl v celkovém přežití se začal ukazovat až s delší dobou sledování (79 % vs. 69 % v 6 letech, p = 0,052). Vedlejší účinky byly zvládnutelné, kdy běžnými příhodami byla neutropenie (stupeň 3–4, 53 %), febrilní neutropenie (5 %) a infekce (stupeň 3–4, 18 %).

Režimy VR a VO se zařadily na základě uvedených studií do standardních léčebných postupů u CLL – VO v první linii terapie a VR u pacientů s R/R onemocněním. Bohužel aktuální úhradová kritéria omezují kombinaci VO na populaci komorbidních nemocných, na které byla ověřena ve studii CLL14.

Fit respektive mladším dosud neléčeným pacientům je věnována studie CLL13/GAIA německé CLL skupiny se čtyřramenným designem zahrnujícím chemoimunoterapii FCR/BR, a tři kombinace s venetoclaxem: VO, VR a IVO (venetoclax-obinutuzumab, venetoclax-rituximab nebo ibrutinib-venetoclax–obinutuzumab) (7). Kompletní remisi se podařilo navodit u 31 % pacientů po chemoimunoterapii, 49 % po VR, 57 % po VO až po 62 % pacientů po trojkombinaci IVO. Delšího tříletého přežití bez progrese v porovnání s chemoimunoterapií (75,5 %) bylo dosaženo po režimech VO a IVO (87,7 % a 90,5 %, HR 0,42 a 0,32), nikoliv však po VR (80,8 %, HR 0,79). Výsledky ramen VO a IVO byly podobné, proto se v první linii terapie nezdá přidání třetího léku do kombinace nutné. Data ze studií tedy potvrzují výbornou efektivitu kombinovaného režimu s venetoclaxem v první linii léčby, který navozuje hlubší a déletrvající odpovědi nejen oproti CLBO, ale i více potentní chemoimunoterapii typu FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab).

Venetoclax a BTKi

Další variantou časově omezené terapie je kombinace venetoclaxu a BTK inhibitoru. Máme k dispozici data z klinických studií u dosud neléčených pacientů. Ve studii CAPTIVATE (FDT kohorta) vedl režim ibrutinib + venetoclax (IV) k dosažení kompletní remise u 55 % pacientů, celkem 77 % mělo nedetekovatelnou minimální reziduální nemoc (uMRD) v periferní krvi. Většina pacientů dokončila terapii (92 %). Medián doby trvání léčby byl 13,8 měsíců, PFS ve dvou letech 95 %. Nejčastějšími vedlejšími účinky stupně ≥ 3 se ukázaly neutropenie (33 %) a hypertenze (6 %) (8). Efektivita režimu IV byla ověřena na souboru starších pacientů (> 65 let) ve studii GLOW, kde byl v kontrolním rameni chlorambucil s obinutuzumabem. Vyšší zastoupení kompletních remisí (45 % vs. 13 %, p < 0,001) a uMRD v kostní dřeni pomocí sekvenování nové generace (55,7 % vs. 21 %, p < 0,001) bylo také pozorováno v rameni s venetoclaxem. PFS ve 30 měsících jednoznačně favorizovalo IV proti CLBO (80 % vs. 36 %, p < 0,001) (9). V rámci klinických hodnocení se ověřuje také kombinace venetoclax + acalabrutinib (AV), např. studie ACE-CL-311, MAJIC, CLL16 apod., nicméně na jejich výsledky a dlouhodobější follow-up ještě čekáme. Zároveň lze předpokládat, že v budoucnu budou modernější BTKi (acalabrutinib, zanubrutinib) preferovanými partnery pro kombinaci s venetoclaxem, a to z důvodu jejich lepšího bezpečnostního profilu oproti ibrutinibu.

Jednou z výhod BTKi-BCL2i kombinované strategie je plně orální léčebný režim bez logistických problémů spojených s infuzním podáváním obinutuzumabu. Kombinace si také zachovává efektivitu i u *TP53* aberantních CLL, takže její využití může být výhodné u mladších pacientů s geneticky rizikovým onemocněním a menší incidencí kardiovaskulárních komorbidit. Můžeme mít teoretickou obavu z možného vzniku rezistence k oběma molekulám (viz dále), pro kterou však nemáme dostatečná (pre)klinická data. Protože zatím nejsou k dispozici ani informace z dostatečně dlouhodobého sledování, nelze nyní posoudit, zda je použití dvojkombinace AV v první linii lepší než režim IV. Oba režimy, jak IV tak AV, nepatří aktuálně mezi hrazenou terapii, nicméně jsou již součástí mezinárodních doporučení a jejich rozšíření do klinické praxe je otázkou času.

Trojkombinace nových molekul

Výhody časově omezené terapie vedou k úvaze, zda současné použití všech tří lékových skupin (BTKi – BCL2i – anti-CD20) nemůže navodit ještě hlubší odpověď a potenciálně prodloužit parametry přežití. Musíme ovšem počítat s o něco vyšší hematologickou toxicitou a častější potřebou snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků. Například ve studii CLL13 sice vedla nejintenzivnější léčba trojkombinací léků k nejdelšímu PFS (byť statisticky nevýznamně oproti VO), ale za cenu vyššího výskytu nežádoucích příhod, zejména infekcí a kardiologických komplikací.

V současné době se jedná o experimentální léčbu v rámci klinických studií. Na otázku, zda je trojkombinace výhodnější než jiné pří-

VENCLYXTO®
venetoklax tablety



LÉČBA KONČÍ, ŽIVOT POKRAČUJE

Pacienti s CLL po dokončení léčby mají další období bez aktivní terapie[1–3]

- Cílové datum dokončení léčby
- Období bez aktivní léčby
- Limitovaná léčebná expozice
- Fixní náklady na léčbu

1L CLL — **VENCLYXTO + OBINUTUZUMAB[1]** Fixní délka léčebného režimu 1 rok[†] — **STOP** po 1 roce

2L+ CLL — **VENCLYXTO + RITUXIMAB[1]** Fixní délka léčebného režimu 2 roky[‡] — **STOP** po 2 letech

Zkrácené informace o léčivém přípravku - informace zaměřené pouze na léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL)

Název léčivého přípravku: Venclyxto 10 mg potahované tablety; Venclyxto 50 mg potahované tablety; Venclyxto 100 mg potahované tablety. **Název účinné látky:** venetoklaxum. **Indikace:** Přípravek Venclyxto v kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL). Přípravek Venclyxto v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu. Monoterapie přípravkem Venclyxto je indikována k léčbě CLL s delecí 17p nebo mutací genu TP53 u dospělých pacientů nevhodných k léčbě inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru, nebo u nichž tato léčba selhala, nebo s absencí delece 17p nebo mutace genu TP53 u dospělých pacientů, u nichž selhala chemoimunoterapie i léčba inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru. Přípravek Venclyxto v kombinaci s hypometylační látkou je indikován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML), kteří nejsou způsobilí k intenzivní chemoterapii. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; U pacientů s CLL současné použití se silnými inhibitory CYP3A při zahájení terapie a během titrace dávky; u všech pacientů užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu venetoklaxem musí zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků. U pacientů léčených venetoklaxem se může vyvinout syndrom nádorového rozpadu (TLS). K prevenci a snížení rizika TLS je třeba se řídit informacemi popsanými v SPC, včetně hodnocení rizika, profylaktických opatření, plánu titrace dávky, laboratorního monitorování a lékových interakcí. Riziko TLS je neustále založené na mnoha faktorech včetně komorbidit (zejména snížené funkce ledvin), vysoké nádorové zátěže a splenomegalie při CLL. Podávání se musí v případě potřeby přerušit; při opětovném zahájení léčby venetoklaxem je třeba postupovat podle pokynů k modifikaci dávky v SPC. CLL: zahajovací dávka je 20 mg venetoklaxu jednou denně po dobu 7 dnů. Dávka se musí po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat (bližší údaje viz SPC) až na denní dávku 400 mg. Účelem pětitýdenní titrace dávky je postupné zmenšování nádorové zátěže (tzv. debulking) a snižování rizika TLS. *Venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem:* Venetoklax se podává celkem 12 cyklů, přičemž každý cyklus má 28 dní: 6 cyklů v kombinaci s obinutuzumabem a následně 6 cyklů venetoklaxu samostatně. Obinutuzumab podávejte 1. den 1. cyklu v dávce 100 mg, následná dávka 900 mg může být podána 1. nebo 2. den. 8. a 15. den 1. cyklu a pak 1. den každého dalšího 28denního cyklu – celkem 6 cyklů – podávejte dávku 1 000 mg. Dvacátý druhý den 1. cyklu začněte postupovat podle 5týdenního schématu titrace dávky venetoklaxu (viz tabulka v SPC) až do 28. dne 2. cyklu. Po dokončení schématu titrace dávky je doporučená dávka venetoklaxu od 1. dne 3. cyklu obinutuzumabu až do posledního dne 12. cyklu 400 mg jednou denně. *Dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem po titraci:* Doporučená dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem je 400 mg jednou denně. Rituximab podávejte poté, co pacient dokončil plán titrace dávky a dostával doporučenou denní dávku 400 mg venetoklaxu po dobu 7 dnů. Venetoklax se užívá po dobu 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu rituximabu. Dávka venetoklaxu v monoterapii po titraci: Doporučená dávka venetoklaxu je 400 mg jednou denně. Léčba pokračuje až do progrese onemocnění nebo do doby, kdy ji pacient přestane tolerovat. AML: zahajovací dávka je 100 mg venetoklaxu 1. den, 200 mg 2. den a 400 mg 3. a každý další den. Azacitidin se má podávat v dávce 75 mg/m² intravenózně nebo subkutánně v 1. až 7. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu. Decitabin se má podávat v dávce 20 mg/m² intravenózně v 1. až 5. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu. Podávání venetoklaxu lze podle potřeby přerušit kvůli léčbě hematologické toxicity a obnově krevního obrazu (viz tabulka v SPC). V podávání venetoklaxu v kombinaci s hypometylační látkou se má pokračovat, dokud není zjištěna progrese onemocnění nebo nepřijatelná toxicita. Pro další opatření ke snížení rizika TLS při léčbě CLL i AML viz SPC. *Zvláštní populace:* U starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) není třeba upravovat dávku. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 15 ml/min a < 90 ml/min) není úprava dávky nutná. Venetoklax se má pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min) podávat jen v případě, že přínos převáží riziko, a pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity vzhledem ke zvýšenému riziku TLS. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se žádná úprava dávky nedoporučuje, ale u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky důkladněji monitorovat známky toxicity. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je doporučeno v průběhu léčby snížení dávky minimálně o 50 %. Tyto pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity. Bezpečnost a účinnost přípravku Venclyxto u dětí do 18 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** Perorální podání, tablety se mají polykat celé a zapíjet vodou každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se musí užívat s jídlem. **Zvláštní upozornění a varování:** CLL: Vyšší riziko TLS při zahájení léčby venetoklaxem mají pacienti s vysokou nádorovou zátěží, riziko dále zvyšuje snížená funkce ledvin (CrCl < 80 ml/min). U pacientů je třeba posoudit riziko a mají dostávat příslušnou profylaxi TLS včetně hydratace a antihyperurikemických látek. Je třeba monitorovat biochemické parametry krve a abnormality neprodleně řešit. Podávání se musí v případě potřeby přerušit. U pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo v monoterapii byla hlášena neutropenie 3. nebo 4. stupně. Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. U pacientů s těžkou neutropenií se doporučuje přerušení léčby nebo snížení dávek. Byly hlášeny závažné infekce včetně případů sepse s fatálním zakončením. Při podezření na infekci je třeba ihned podat léčbu včetně antimikrobiálních látek a podávání venetoklaxu přerušit nebo přiměřeně snížit jeho dávku. AML: u pacientů je třeba dodržovat profylaktická opatření proti TLS: Všichni pacienti mají mít před zahájením podávání venetoklaxu počet leukocytů < 25 × 10⁹/l a před léčbou může být vyžadována cytoredukce. Všichni pacienti mají být před zahájením první dávky venetoklaxu a během fáze titrace dávky dostatečně hydratováni a mají dostávat přípravky snižující hyperurikémii. Zhodnoťte biochemické hodnoty v krvi (draslík, kyselina močová, fosfor, vápník a kreatinin) a preexistující abnormality korigujte před zahájením léčby venetoklaxem. Sledujte biochemické hodnoty v krvi související s TLS podle časového harmonogramu uvedeného v SPC. U pacientů s rizikovými faktory pro TLS se mají zvážit další opatření včetně intenzivnějšího laboratorního monitorování a snížení zahajovací dávky venetoklaxu. U pacientů s AML je před zahájením léčby častá neutropenie 3. nebo 4. stupně. Počet neutrofilů se může při podávání venetoklaxu v kombinaci s hypometylační látkou zhoršit. Neutropenie se může v dalších cyklech léčby vyskytnout znovu. Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. U pacientů s těžkou neutropenií se doporučuje přerušení léčby nebo snížení dávek. Byly hlášeny závažné infekce včetně případů sepse s fatálním zakončením. Při podezření na infekci je třeba ihned podat léčbu včetně antimikrobiálních látek a podávání venetoklaxu přerušit nebo snížit jeho dávku a použít růstové faktory (např. G-CSF), podle potřeby. Úpravy dávky venetoklaxu z důvodu nežádoucích účinků jsou podrobně uvedeny v SPC. **Nežádoucí účinky:** CLL: Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) libovolného stupně u pacientů, kteří dostávali venetoklax ve studiích v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem, byly neutropenie, průjem a infekce horních cest dýchacích. Ve studiích v monoterapii byly nejčastějšími nežádoucími účinky neutropenie/snížení počtu neutrofilů, průjem, nauzea, anemie, únava a infekce horních cest dýchacích. Nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem, byly pneumonie, sepse, febrilní neutropenie a TLS. Ve studiích v monoterapii byly nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) pneumonie a febrilní neutropenie. *Přerušení léčby a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům u CLL:* K ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům došlo u 16 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem ve studiích CLL14 a MURANO. Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem ukončilo léčbu 11 % pacientů* v důsledku nežádoucích účinků. Ke snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům bylo přistoupeno u 21 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14, u 15 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO a u 14 % pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v monoterapii. K přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků došlo u 74 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14 a u 71 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby venetoklaxu, byla neutropenie (41 % ve studii CLL14 a 43 % ve studii MURANO). Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem došlo k přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků u 40 % pacientů; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby, byla neutropenie (5 %). AML: Ve studii VIALE A byly u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky (≥ 20 %) kterýmkoli stupně trombocytopenie, neutropenie, febrilní neutropenie, nauzea, průjem, zvracení, anemie, únava, pneumonie, hypokalemie a snížená chuť k jídlu. Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky (≥ 5 %) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s azacitidinem, byly febrilní neutropenie, pneumonie, sepse a krvácení. Ve studii M14 358 byly u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s decitabinem nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky (≥ 20 %) kterýmkoli stupně trombocytopenie, febrilní neutropenie, nauzea, krvácení, pneumonie, průjem, únava, závrať/synkopa, zvracení, neutropenie, hypotenze, hypokalemie, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, bolest břicha a anemie. Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky (≥ 5 %) byly febrilní neutropenie, pneumonie, bakteriemie a sepse. 30denní mortalita ve studii VIALE A byla 7,4 % (21/283) v rameni s venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem a 6,3 % (9/144) v rameni s placebem a azacitidinem. 30denní mortalita ve studii M14 358 byla u venetoklaxu v kombinaci s decitabinem 6,5 % (2/31). Přerušení léčby a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům u AML: Ve studii VIALE A došlo k ukončení podávání venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků u 24 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a azacitidinu. Ke snížení dávkování venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků došlo u 2 % pacientů. K přerušení podávání venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků došlo u 72 % pacientů. U pacientů, u kterých došlo k vymizení leukemických buněk z kostní dřeně, bylo u 53 % podávání přerušeno z důvodu ANC < 500/mikrolitr. Nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k přerušení podávání venetoklaxu (> 10 %), byly febrilní neutropenie, neutropenie, pneumonie a trombocytopenie. Ve studii M14 358 došlo k ukončení podávání v důsledku nežádoucích účinků u 26 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a decitabinu. Ke snížení dávky v důsledku nežádoucích účinků došlo u 6 % pacientů. K přerušení podávání v důsledku nežádoucích účinků došlo u 65 % pacientů; nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k přerušení podávání venetoklaxu (≥ 5 %), byly febrilní neutropenie, eutropenie/snížený počet neutrofilů, pneumonie, snížený počet trombocytů a snížený počet leukocytů. **Interakce:** Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A (např. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klarithromycin), inhibitory P-gp a BCRP, induktory CYP3A, azithromycin, látky snižující hladinu žaludeční kyseliny, sekvestranty žlučových kyselin, warfarin, mohou změnit expozici venetoklaxu a může být zvýšeno riziko TLS při zahájení terapie a během titrace dávky. Pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity a může být zapotřebí dávku dále upravit (podrobnosti viz SPC). Venetoklax se nemá podávat současně se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A. **Těhotenství a kojení:** Ženy se během užívání přípravku Venclyxto a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby mají vyhnout otěhotnění. Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání venetoklaxu a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda venetoklax může snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají přidat i bariérovou metodu. Během léčby přípravkem Venclyxto je třeba přerušit kojení. Uchovávání: Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Venclyxto 10 mg: 10 nebo 14 tablet; Venclyxto 50 mg: 5 nebo 7 tablet; Venclyxto 100 mg: 7 nebo 14 tablet nebo vícenásobné balení 112 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační čísla:** Venclyxto 10 mg: EU/1/16/1138/001 (10 tablet), EU/1/16/1138/002 (14 tablet); Vendyxto 50 mg: EU/1/16/1138/003 (5 tablet), EU/1/16/1138/004 (7 tablet); Venclyxto 100 mg: EU/1/16/1138/005 (7 tablet), EU/1/16/1138/006 (14 tablet), EU/1/16/1138/007 (112 tablet). **Poslední revize textu:** 08/2023. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění u pacientů s CLL pro indikace schválené pro kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem a u pacientů s AML v kombinaci s azacitidinem.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku pro všechny schválené indikace dříve, než jej předepíšete.

[†] po 12 cyklech v délce 28 dní pro léčbu VEN+O; [‡] po 5týdenní fázi titrace dávky a 24 cyklech v délce 28 dní pro léčbu VEN+R. **VEN+O** = venetoklax + obinutuzumab; **VEN+R** = VENCLYXTO + rituximab; **CLL** = chronická lymfocytární leukémie.

Reference: 1. SPC VENCLYXTO; **2.** Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 5-year results of the randomized CLL14 study. HemaSphere. 2022;6:(S3):49-50; **3.** Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Enduring undetectableMRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fied-duration venetoclax-rituximab. Blood. 2022. https://doi.org/10.1182/ blood.2021015014. Published online May 5, 2022.

Úplné znění SPC přípravku Venclyxto je k dispozici u zástupce společnosti AbbVie s.r.o. na stánku nebo lze zobrazit na adrese: https://www.abbvie.cz/our-science/products.html

AbbVie s.r.o. | Metronom Business Center | Bucharova 2817/13 | 158 00 Praha 5 | tel.: 233 098 111 | www.abbvie.cz

CZ-VNCCLL-230020

abbvie

stupy, jako je kontinuální léčba BTK inhibitory nebo dvojkombinace léků, musí studie teprve odpovědět (např. ECOG 9161, Alliance 041702, CLL17).

Opakování terapie s venetoclaxem

Časově omezený charakter kombinované terapie umožňuje v případě progrese onemocnění zvažovat opakování léčby (retreatment). Retrospektivní analýza porovnala vývoj odpovědi u 46 pacientů (R/R populace) při první a druhé expozici (po progresi) venetoclaxovým režimům. První expozice znamenala celkovou odpověď 96 % (CR 48 %), následný retreatment při progresi 80 % (CR 33 %) (10). Ve studii MURANO bylo 48 % pacientů s progresí po VR znovu léčeno venetoclaxovým režimem s celkovou odpovědí 72 % (CR 6 %) (4).

Účinnost opakované léčby u silně předléčené R/R populace podporuje možnost opakování léčby venetoclaxem také po progresi onemocnění po časově omezené léčbě v první linii. Pro tuto situaci však nemáme k dispozici dostatek údajů a je potřeba vyčkat výsledků probíhajících klinických studií (REVEAL, M20-356).

Minimální reziduální nemoc

Léčba moderními inhibitory vede k dosažení vysokého procenta odpovědí, a to zejména v první linii léčby. Kompletní remise jsou častější po venetoclaxových režimech (skoro 50 %) oproti monoterapii BTKi (25–35 % v první linii a cca 10 % u R/R). Kombinace s venetoclaxem současně nabízejí vysokou šanci na dosažení negativity na úrovni minimální reziduální nemoci. Pravděpodobnost uMRD odpovědi je při monoterapii BTKi nízká (do 10 %), v kombinaci s obinutuzumebem (IO, AO) mírně nad 30 %. Samotný venetoclax může navodit takto kvalitní remisi u cca 30–40 % pacientů. Jeho kombinace s dalšími léky pak výrazně zvyšuje šanci na MRD negativní remisi. Konkrétně terapie VR u R/R CLL ve studii MURANO vedla ke clearance MRD u 62 % pacientů vs. 13 % pacientů po BR (při ukončení terapie, $p < 0{,}001$) (11). Ještě vyšší pravděpodobnosti vzniku uMRD jsou popsány ve studii CLL14 po režimu VO v porovnání s CLBO (76 % vs. 35 % v periferní krvi, 3 měsíce po ukončení léčby, $p < 0{,}001$) (5). Téměř 90 % výskyt uMRD v periferní krvi byl zjištěn také ve studii CLL13 v ramenech s venetoclaxem a obinutuzumabem (VO, IVO) v porovnání s chemoimunoterapií (52 %) a venetoclaxem s rituximabem (57 %), vše v periferní krvi v 15. měsíci léčby ($p < 0{,}001$) (7). Dosažení uMRD ($< 10^{-4}$) je spojeno s prodloužením PFS i OS – 3leté PFS od dokončení terapie pro MRD $< 10^{-4}$ (uMRD) vs. $\geq 10^{-4}$ až $< 10^{-2}$ (lowMRD) bylo ve studii MURANO 61 vs. 41 měsíců (HR 0,40) a ve studii CLL14 měli nemocní s uMRD delší PFS oproti low/high MRD (HR 0,10) (4, 12). Časově omezené trojkombinace (IVO, AVO) umožňují dle očekávání dosáhnout vysokého procenta uMRD (až 90 % v periferní krvi), zastoupení CR/CRi je ale podobné jako u režimu VO a dosahuje < 50 % (46 %) (13).

Při léčbě chronické lymfocytární leukemie režimy s pevnou délkou trvání koreluje odpověď na konci léčby s dobou do progrese onemocnění a potřeby následné terapie. Stav minimální reziduální nemoci je jedním z důležitých prediktorů PFS. Měření MRD se pravděpodobně do budoucna stane dalším nástrojem pro individualizaci terapie, kdy pacienti s uMRD mohou dostávat méně cyklů časově omezené léčby než nemocní s trvající pozitivitou. Tento přístup je ověřován v klinických studiích a v běžné praxi se zatím nepoužívá.

Vysoce riziková CLL

Pacienti s rizikovými genetickými změnami typu del17p a/nebo mutace *TP53* měli v době chemoimunoterapie výrazně horší přežití. Proto byli z některých studií, které ověřují nové molekuly, vyloučeni a máme pro ně méně robustní a obtížněji interpretovatelná data s omezenou možností přímého srovnání.

Poolovaná analýza 4 studií zahrnující pacienty s *TP53* aberací prokázala dlouhodobou efektivitu ibrutinibu (± anti-CD20) podávaného v první linii léčby, kdy 4leté PFS bylo 79 % a většina pacientů měla odpověď (ORR 93 %, CR 39 %) (14). Jiná studie analyzující léčbu ibrutinibem u této cílové skupiny došla k podobným výsledkům – PFS 79 % a 61 % ve 4, resp. 6 letech (15). Také monoterapie acalabrutinibem ukázala ve studii ACE-CL-001 při více než šestiletém follow-up dlouhodobou kontrolu onemocnění (2leté PFS celého souboru 96 % vs. 82 % pro del17p, ns) (16). Ve studii CAPTIVATE bylo při léčbě IV také možné pozorovat minimální rozdíl ve dvouletém PFS v závislosti na přítomnosti *TP53* aberace (96 % vs. 84 %) (8).

Vyšší efektivitu oproti chemoimunoterapii prokázala v této skupině nemocných i kombinace anti-CD20 protilátky s venetoclaxem, i když na rozdíl od pacientů bez del17/*TP53* mutace znamenala např. léčba venetoclaxem s obinutuzumabem ve studii CLL14 kratší medián PFS – cca 50 oproti 76 měsícům (HR 2,50) (6, 17). Podobně byl kratší PFS zjištěn i ve studii MURANO při léčbě R/R pacientů režimem VR – medián 37 oproti 57 měsícům u nemocných bez del17p/*TP53* (HR 2,04) (4).

Určitou limitací kombinované terapie venetoclaxem a anti-CD20 protilátkou je tedy o něco nižší efektivita u pacientů s del17p či *TP53* mutací a ukazuje se, že dlouhodobá terapie BTKi je pro tyto nemocné vhodnější oproti fixnímu režimu. Můžeme předpokládat, že u CLL s rizikovou genetikou (zejména *TP53*) je od počátku žádoucí trvalá suprese nádorové populace než intermitentní intervence, která umožňuje rozvoj subklonální komplexity v pozdějším průběhu onemocnění. Na druhou stranu může ovšem protrahovaná terapie podporovat vznik mutací spojených s rezistencí na BTKi.

Vedle změn na 17. chromozomu se diskutuje také prognostický význam komplexního karyotypu (≥ 3 chromozomální změny), který je typicky spojen s kratším přežitím při léčbě chemoimunoterapií. Při terapii režimy s venetoclaxem ve studii CLL13 se ukázalo, že komplexní karyotyp není nezávislým prognostickým faktorem pro PFS a uplatňuje se až jako vysoce komplexní karyotyp (≥ 5 změn), který zkracuje PFS oproti pacientům s normálním karyotypem (HR 3,72) (18).

Přístup k vysoce rizikovým pacientům se bude dále vyvíjet s dostupností nových dat a nových kombinací časově omezené léčby.

Vznik rezistence

Kontinuální podávání BTKi je spojeno s rizikem vzniku mutací přímo v BTK nebo fosfolipáze C gama 2 (*PLCG2*), která kóduje kinázu působící bezprostředně za BTK v signální dráze B-buněčného receptoru. Mutace se zpravidla vyskytují mezi 2–3 rokem léčby (medián ~ 30 měsíců) a lze je detekovat u ~ 80 % pacientů s rezistencí na ibrutinib (19, 20). Rezistence na

venetoclax bývá způsobena mutacemi bcl-2 genu (např. *G101V*, *D103Y*), které se také objevují s větší pravděpodobností při kontinuální monoterapii (> 2 roky), naopak časově omezená léčba znamená nízké riziko vzniku rezistence (21). Ve studii CLL 14 byla na párových vzorcích provedena analýza high risk mutací (*TP53*, *SF3B1*, *BIRC3* atd.) vzniklých v průběhu léčby. Více nových mutací se objevilo po chemoimunoterapii, zároveň u žádného pacienta po VO nedošlo ke vzniku bcl-2 mutace (22). Subanalýza studie CLL13 hodnotila vývoj komplexity karyotypu při progresi onemocnění. Po chemoterapii se genomická komplexita zvýšila a získáním nových chromozomálních aberací jejich průměrný počet narostl (ze 2 na 3,4), naopak po venetoclaxovém režimu zůstal stejný (v průměru 2) a zároveň nedošlo ke vzniku žádné nové del17p (18).

Rezistentní subklony se objevují měsíce před klinickou progresí a expandují různou rychlostí. Předpokládá se, že při kontinuální léčbě se zvyšuje riziko rezistence v důsledku konstantního selektivního tlaku a indukce klonální evoluce. Protože se mutace vyvíjejí v čase, může kratší trvání kombinované léčby snížit pravděpodobnost vývoje mutací spojených s rezistencí. Vliv mutací na klinickou progresi však není stále plnohodnotně definován.

Bezpečnost terapie

Všechny nové léky jsou většinou dobře tolerovány a jejich případné vedlejší účinky jsou jednoznačně vyvážené efektivitou a celkovým klinickým benefitem. V případě dlouhodobě podávaných BTKi jsou progrese a toxicita nejčastějším důvodem k jejich ukončení. Ve čtyřletém období terapie ibrutinibem cca 50 % pacientů s R/R onemocněním končí léčbu, z nich cca polovina pro progresivní nemoc a čtvrtina z důvodu nežádoucích účinků (23). V první linii léčby vysadí léčbu v průběhu pěti let 41 % pacientů, 21 % pro toxicitu (24). V reálné praxi bývá doba do ukončení BTKi zpravidla kratší oproti datům ze studií.

Pacienti léčení kombinovanými režimy mají větší šanci zůstat na časově omezené terapii, která poskytuje kratší období pro vznik nežádoucích účinků. Nejčastější komplikacemi léčby s venetoclaxem je hematologická toxicita především neutropenie (stupeň 3–4 cca u 50 % pacientů ve studii CLL14), nicméně je dobře řešitelná úpravou dávkování a aplikací růstového faktoru granulopoézy. Také riziko syndromu nádorového rozpadu je nízké díky opatřením zahrnujícím: předléčení anti-CD20 protilátkou nebo BTKi a postupné zvyšování dávky venetoclaxu, a pohybuje se do 3 %. Dlouhodobé podávání BTKi v řádu let s sebou nese riziko vzniku komplikací jako hypertenze, fibrilace síní nebo krvácení, jejichž prevalence se v průběhu času většinou snižuje (25). K dispozici zároveň máme inhibitory druhé generace s lepším bezpečnostním profilem, jako jsou acalabrutinib nebo zanubrutinib.

Výhody časově omezené terapie

Při úvaze o výhodách časově omezené terapie oproti kontinuální je potřeba zmínit některé okolnosti:

a) potenciál dosáhnout lepší léčebné odpovědi, často na úrovni nedetekovatelné minimální reziduální nemoci, která se propisuje do delších intervalů přežití bez progrese a doby do další terapie
b) naděje na lepší spolupráci pacienta, který se musí soustředit na léčbu po kratší období a následně profituje z lékových prázdnin
c) omezení rizik lékových interakcí u pacientů s častou rozsáhlou souběžnou medikací
d) obecně menší riziko vzniku nežádoucích účinků terapie při jejím kratším trvání, protože lék, který není podáván, negeneruje vedlejší účinky
e) kratší expozice terapii zakládá také menší pravděpodobnost vzniku mutací, resp. mutovaných (sub)klonů s případnou rezistencí na léčbu
f) z pohledu sekvenování léčebných linií je možný případný retreatment stejným režimem při progresi onemocnění

Volba správného léčebného režimu

Přes všechny diskutované, více či méně důležité, výhody časově omezené terapie je léčba konkrétního nemocného vždy výrazně personalizovaná a musí vycházet z vyhodnocení řady individuálních parametrů. Rozhodnutí se opírá na prvním místě o charakteristiky onemocnění a jeho genetického rizika (zejména *TP53*, komplexní karyotyp), a také o historii předchozí léčby. Na druhé straně je stejně důležité posouzení pacienta. Musíme věnovat pozornost přidruženým onemocněním, která se mohou projevit při terapii (např. kardiomyopatie, arytmie, selhání ledvin), hodnotíme souběžnou medikaci, protože nové molekuly vyvolávají řadu specifických vedlejších účinků a interakcí (např. inhibitory cytochromu P450 3A4, antikoagulancia), a to vše dáváme do kontextu bezpečnostního profilu terapie. Zásadní je také zohlednit individuální preference a životní styl pacienta ve smyslu rozhodnutí mezi časově omezenou a dlouhodobou léčbou. Celá diskuze o volbě vhodné terapie proto vyžaduje delší čas, než tomu bylo v době chemoimunoterapie, kdy byl výběr léčebných možností omezený. V reálném životě je naše volba samozřejmě ovlivněna také úhradovými pravidly, která jsou nezřídka opožděná za léčebnými doporučeními, a také dostupností klinických studií v jednotlivých centrech.

Oba přístupy, tedy kontinuální BTKi i časově omezená léčba s venetoclaxem, jsou spojené v první linii léčby s lepším PFS oproti chemoimunoterapii, což platí i pro rizikové podskupiny. Kombinovaná terapie umožňuje dosáhnout hlubokou, dlouhotrvající odpověď následovanou obdobím bez nutnosti další bezprostřední léčby. Ovšem také monoterapii BTKi je potřeba s pacientem rozmýšlet v širším kontextu. Řada nemocných s CLL užívá dlouhodobě další léky pro chronická interní onemocnění, a není předpoklad jejich vysazení, což pacienti dobře chápou. V případě BTKi se navíc nejedná o léčbu trvalou a lze jí vysadit, ať již z důvodu intolerance nebo dosažení dobré odpovědi po několikaleté léčbě.

Vzhledem k tomu, že přímé srovnání kontinuální terapie s BTKi s fixní terapií na bázi venetoclaxu není k dispozici, nelze dát jasné doporučení, jaká léčba by měla být preferována. Recentně byla publikována analýza rozsáhlé databáze pacientů léčených v 1L a 2L v období 2014–2022, která ukázala delší čas do další léčby při BTKi monoterapii u pacientů ve 2. linii terapie (v první linii bez statistické signifikance) (26). Porovnání obou přístupů se v současné době řeší v rámci studie CLL17. Jiné studie odpoví na otázku, zda intenzifikace

léčby zapojením více molekul může navodit dlouhodobou remisi bez potřeby terapie.

Aktuální možnosti časově omezené terapie v ČR

Aktuálně platná indikační omezení bohužel neodrážejí dostatečně výsledky registračních studií a doporučení odborných společností a zároveň využívají dělení pacientů podle jejich výkonnostního stavu (resp. únosnosti k terapii fludarabinovým režimem), které však s novými molekuly ustupuje do pozadí. V první linii terapie můžeme volit „chemo-free" režimy VO případně CLBO, určené pro komorbidní nemocné s horším výkonnostním stavem. Alternativy jako jsou ibrutinib + venetoclax nebo acalabrutinib + obinutuzumab nemají t.č. stanovené úhradové podmínky. Pro léčbu druhé linie je u nemocných s relapsem nebo refrakteritou na chemoimunoterapii nebo při selhání BCRi k dispozici kombinovaný režim VR.

Závěr

Léčba CLL se s příchodem nových molekul zásadně proměnila. Tyto léky a jejich kombinace dominují v terapii dosud neléčených i R/R pacientů a zcela nahradily dekády používanou chemoimunoterapii. Výběr optimální terapie z více účinných možností představuje určitou výzvu, kdy musíme zvažovat faktory onemocnění i pacienta ve spojení s výhledem na sekvenování dostupných terapií v případě relapsu onemocnění. Rozhodování mezi časově omezenou a kontinuální terapií se bude dále vyvíjet na základě informací z klinických studií ověřujících efektivitu různých kombinací nových molekul a také v návaznosti na příchod těchto režimů do klinické praxe.

LITERATURA

1. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2016;374(4):311e22.
2. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2018;378(12):1107e20.
3. Kater AP, Harrup R, Kipps TJ , et al. Final 7-year follow up and retreatment substudy analysis of MURANO: venetoclax – rituximab (VENR) – treated patients with relapsed/refraktory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL). EHA 2023, abstract S201.
4. 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.
5. 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):2225e36.
6. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. Venetoclax- obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL14 study. EHA 2023, abstrakt S145.
7. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. GCLLSG, the HOVON and Nordic CLL Study Groups, the SAKK, the Israeli CLL Association, and Cancer Trials Ireland. N Engl J Med. 2023;388(19):1739-1754.
8. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood. 2022;139(22):3278-3289.
9. Kater AP, Owen C, Moreno C. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. NEJM Evid. 2022;1(7). doi: 10.1056/EVIDoa2200006.
10. 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.
11. 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;37:269-277.
12. 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 Oncology. 2020;21(9):1188-1200.
13. Davids MS, Lampson BL, Tyekucheva S, et al. Acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab as frontline treatment for chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2021;22(10):1391-1402.
14. Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. Br J Haematol. 2022;196(4):947-953.
15. Ahn IE, Tian X, Wiestner A. Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia With TP53 alterations. N Engl J Med. 2020;383(5):498-500.
16. Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, et al. Final Results of the Phase 1/2 Study of Acalabrutinib Monotherapy in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia with > 6 Years of Follow-up. Blood. 2022; 40(Supplement 1):9865-9867.
17. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, et al. Minimal residual disease dynamics after venetoclax-obinutuzumab treatment: extended off-treatment follow- up from the randomized CLL14 study. J Clin Oncol. 2021;39(36):4049-4060.
18. Fürstenau M, Thus YJ, Robrecht S, et al. High karyotypic complexity is an independent prognostic factor in patients with CLL treated with venetoclax combinations. Blood. 2023;142(5):446-459.
19. Lampson BL, Brown JR. Are BTK and PLCG2 mutations necessary and sufficient for ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia? Expert Rev Hematol. 2018;11(3):185-194.
20. Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2017;129(11):1469-1479.
21. Blombery P, Anderson MA, Gong J, et al. Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. Cancer Discov. 2019;9(3):342-353.
22. Tausch E, Schneider C, Yosifov D, et al. Genetic markers and outcome in front line obinutuzumab plus chlorambucil or venetoclax – updated analysis of the CLL14 trial. EHA 2021, abstrakt S144.
23. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D et al. BTKC481S-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2017;35(13):1437-1443.
24. 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.
25. Coutre SE, Byrd JC, Hillmen P, et al. Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies. Blood Advances. 2013;3(12):1799-1807.
26. Roeker LE, Han Y, Ryan KJ, et al. Real World Comparison of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors and Venetoclax in Patients Diagnosed with Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. Blood. 2022;140 (Supplement 1):7025-7027.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE
Časopis je indexován v databázích EBSCO a Scopus
Využíváme systém **CrossRef**. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru **DOI**.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.062

Současné možnosti léčby *BRAF* V600E mutovaného metastatického kolorektálního karcinomu

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

Metastatický kolorektální karcinom (mCRC) je značně heterogenní onemocnění, u kterého se prognóza pacientů odvíjí od ne/přítomnosti specifických prognostických a prediktivních markerů. *BRAF* (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) V600E mutovaný mCRC, což je relativně malá podskupina mCRC, je spojen s vysokou biologickou agresivitou a krátkou dobou celkového přežití ve srovnání s jinými subtypy mCRC. Článek přináší přehled aktuálních poznatků o biologii tohoto onemocnění, možnostech systémové léčby včetně novinek v cílené terapii.

Klíčová slova: *BRAF* V600E, metastatický kolorektální karcinom, systémová terapie, FOLFOXIRI, encorafenib, cetuximab.

Current treatment options for *BRAF* V600E mutant metastatic colorectal cancer

Metastatic colorectal cancer (mCRC) is a heterogenous disease, in which prognosis of patients depends largely on presence/absence of specific prognostic and predictive markers. *BRAF* (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) V600E mCRC, relatively small subgroup of mCRC, is characterised by high biological aggressiveness and short term survival when compared to other subtypes of mCRC. Review provides an overview about biology of this subtype, treatment options and recent advancements in targeted therapy.

Key words: *BRAF* V600E, metastatic colorectal cancer, systemic treatment, FOLFOXIRI, encorafenib, cetuximab.

Úvod

Kolorektální karcinom je celosvětově třetím nejčastějším nádorem a druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění (1). Díky pokrokům v řadě oblastí onkologie – ve screeningu, diagnostice, molekulární biologii se znalostí prediktivních, prognostických markerů, cílené léčby a multidisciplinárnímu přístupu, je patrný trend k poklesu mortality tohoto onemocnění. Nicméně, 15–30 % pacientů je diagnostikováno ve stadiu metastatického onemocnění a 20–50 % pacientů se vstupně lokalizovaným onemocněním do metastatického stadia dospěje.

Vzhledem k pokrokům v molekulární biologii a genetice nádorových onemocnění dochází i v případě mCRC k rozpadu zdánlivě homogenní diagnózy na menší podjednotky, pro které je dostupná specifická cílená terapie. V současnosti je v případě mCRC nepodkročitelným minimem před zahájením systémové terapie testování *RAS*, (rat sarcoma virus) *BRAF* (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B), MMR (miss-match repair), resp. MSI (mikrosatelitová instabilita) statutu. Stanovení těchto markerů má jak prediktivní, tak prognostický význam.

BRAF mutace u mCRC

Specifickým subtypem mCRC je *BRAF* mutovaný mCRC, který představuje přibližně 8–12 % případů. Gen *BRAF* kóduje serin-/threonin kinázu, kde mutace exonu 5 vedoucí k záměně aminokyseliny valinu za glutamát vede ke konstitutivní aktivaci kinázy, která zvyšuje buněčnou proliferaci, invazivitu a metastazování. Přítomnost *BRAF* V600E mutace je známý negativní prognostický marker mCRC s mediánem celkového přežívání (mOS) přibližně 12 měsíců a současně je tato mutace spojena s nižší odpovědí na standardní chemoterapii (2, 3). Mutace *BRAF* V600E představuje přibližně 95 % všech *BRAF* mutací a je spojena se specifickými charakteristikami onemocnění: vyšší věk, ženské pohlaví, pravostranná lokalizace primárních nádorů, mucinózní histologie a častá peritoneální diseminace (4). Na druhou stranu podstatně vzácnější (5 %) mutace *BRAF* non-V600 jsou spojovány spíše s mladším věkem, predominancí u mužů, levostrannou lokalizací primárního nádoru, nižším gradem.



MUDr. Marián Liberko
Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
marian.liberko@fnkv.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):329-334
Článek přijat redakcí: 21. 8. 2023
Článek přijat k publikaci: 9. 10. 2023

Prognóza těchto *BRAF* non-V600 pacientů je výrazně lepší ve srovnání jak s *BRAF* V600E, tak i wt*BRAF* pacientů (mOS 60,7 vs. 11,4 vs. 43,0 měsíce, respektive; p < 0,001) (5).

BRAF V600E mutace je prakticky vždy vzájemně se vylučující s *KRAS* mutací a současně asi 30 % pacientů s *BRAF* mutací má mikrosatelitně instabilní onemocnění (MSI-H) (4). Přítomnost *BRAF* V600E mutace je spojena s fenotypem vysoké metylace CpG ostrůvků, což vede k hypermetylaci promotorů DNA a snížení genové exprese. V případě *BRAF* V600E mCRC je MSI-H status způsoben hypermetylací MLH1 promotoru a jeho „umlčením" (6). Navíc pacienti s *BRAF* V600E MSI-H nádory mají lepší prognózu než pacienti s *BRAF* V600E MSS nádory, kdy je negativní prognostický vliv přítomnosti *BRAF* mutace částečně oslaben současně přítomným MSI-H statutem, kdy tento hypermutovaný fenotyp nádoru vede ve vyšší míře k rozpoznání buňkami imunitního systému v rámci tzv. imunitního dohledu (2).

BRAF mutace lze z funkčního hlediska a senzitivity na BRAF inhibitory dělit do 3 skupin. Třída I jsou *BRAF* mutace aktivní jako monomery, třída II jsou *BRAF* mutace aktivní pouze jako dimery a třída III jsou *BRAF* mutace s nízkou kinázovou aktivitou, tzv. kinase-dead a jejich aktivace je proto *RAS* dependentní (7, 8).

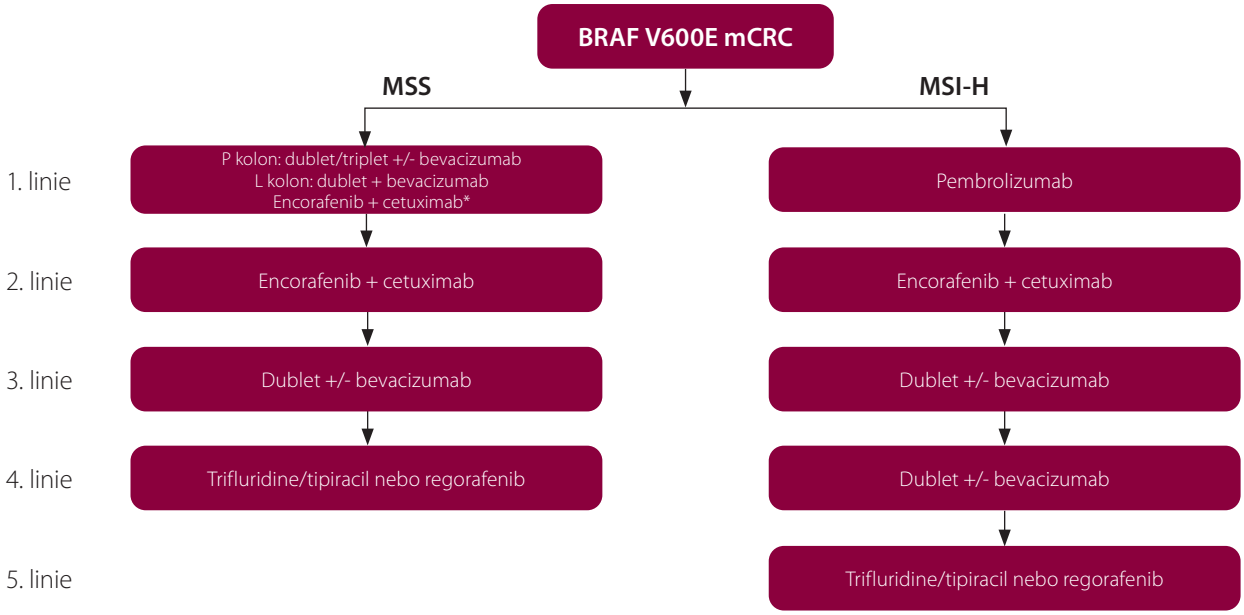
Existují i další subklasifikace *BRAF* mutovaných nádorů z hlediska transkriptomického profilu, kdy *BRAF* mutované nádory jsou typicky zastoupené v CMS (consensus molecular subtype) 1 subtypu (9). Jiná klasifikace, z hlediska profilu genové exprese, rozděluje *BRAF* V600E nádory do dvou subtypů, BM1 a BM2. BM1 nádory představují asi 30% *BRAF* V600E mCRC a jsou spojovány s horší prognózou, jak s ohledem na OS, tak i s ohledem na přežití bez relapsu (RFS). Na druhou stranu 70 % BM2 nádorů má lepší prognózu a i tato klasifikace je důkazem heterogenity uvnitř *BRAF* V600E mCRC a s tím spojenou různou mírou odpovědi na terapii (10).

Systémová léčba *BRAF* V600E mCRC

Standardní léčbou pacientů s mCRC je chemoterapie založená na dubletech mFOLFOX6 nebo FOLFIRI v kombinaci s cílenou terapií dle znalosti prediktivních markerů. Existují konfliktní data s ohledem na postavení anti-EGFR preparátů v terapii *BRAF* V600E mCRC, nicméně ESMO guidelines tuto možnost nedoporučuje (11–16). Na druhou stranu jsou k dispozici data z podskupinových analýz, že anti-VEGF terapie je spojena s klinickým benefitem v populaci *BRAF* V600E mCRC. Studie fáze III VELOUR srovnávala FOLFIRI + aflibercept vs. FOLFIRI. Ve studii bylo 36 pacientů s *BRAF* V600E mCRC, mOS byl 10,3 měsíce vs. 5,5 měsíce ve prospěch přidání anti-VEGF preparátu (17). Podobně ve studii fáze III RAISE, která srovnávala FOLFIRI + ramucirumab vs. FOLFIRI (celkem bylo zařazeno 41 *BRAF* V600E mCRC pacientů) bylo přidání anti-VEGF preparátu spojeno se zlepšením mOS (9,0 vs. 4,2 měsíce) (18).

Vzhledem ke známé biologické agresivitě onemocnění s *BRAF* V600E mutací byla snaha intenzifikací chemoterapie zlepšit neuspokojivé výsledky. Studie fáze II, TRIBE, randomizovala 508 pacientů s nepředléčeným mCRC do ramene s FOLFOXIRI + bevacizumab vs. FOLFIRI. V rámci primárního cíle byl PFS signifikantně prodloužen v rameni s tripletem (12,1 měsíce vs. 9,7 měsíce, p = 0,003) v celkové populaci při vyšší míře toxicity (19). V aktualizované analýze studie TRIBE pacienti v rameni s tripletem měli signifikantně delší mOS než pacienti v kontrolním rameni FOLFIRI (mOS 29,8 měsíce vs. 25,8 měsíce, HR 0,80, p = 0,03). Současně v této analýze byly publikovány i výsledky mOS podskupin wt*RAS* + wt*BRAF* vs. mt*RAS* vs. mt*BRAF* (37,1 měsíce vs. 25,6 měsíce vs. 13,4 měsíce, respektive). Studie zahrnovala i malou podskupinu 28 pacientů s *BRAF* V600E mutací, kde intenzifikace terapie vedla k prodloužení mOS (19,0 měsíce vs. 10,7 měsíce) a PFS (7,5 měsíce vs. 5,5 měsíce) (20). Tato malá podskupina byla důvodem přijetí režimu FOLFOXIRI + bevacizumab jako optimálního režimu pro *BRAF* V600E mCRC.

Obr. 1. *Možný algoritmus léčby BRAF V600E mCRC*



**Encorafenib je v kombinaci s cetuximabem hrazen u dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutací V600E genu BRAF, kteří již dříve podstoupili systémovou terapii a mají stav výkonnosti (ECOG) 0–1. Léčba je hrazena do progrese onemocnění nebo projevů neakceptovatelné toxicity, pokud nastanou dříve.*

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.

Nicméně tyto výsledky nebyly potvrzeny ve studii fáze III, TRIBE-2, která randomizovala 679 pacientů do ramene s upfront FOLFOXIRI + bevacizumab s následnou reintrodukcí stejného režimu v případě progrese na maintenance terapii proti sekvenci mFOLFOX6 + bevacizumab následován FOLFIRI + bevacizumab v případě progrese. V rámci celkové populace sice i TRIBE-2 prokázala benefit intenzifikace chemoterapie v parametru PFS2 (definováno jako doba do druhé progrese – po reintrodukci FOLFOXIRI + bevacizumab, resp. po progresi na FOLFIRI + bevacizumab), kdy mPFS2 byl 19,2 měsíce vs. 16,4 měsíce (HR 0,74, p = 0,0005). Nicméně subanalýza 66 *BRAF* V600E mCRC pacientů v rámci studie TRIBE-2 neprokázala benefit intenzifikace terapie v této populaci pacientů (21).

Robustnější výsledky s ohledem na postavení intenzifikovaného režimu FOLFOXIRI + bevacizumab přinesla metaanalýza 5 italských studií (CHARTA, OLIVIA, STEAM, TRIBE, TRIBE-2). Celkem bylo v metaanalýze zahrnuto 1697 pacientů léčených FOLFOXIRI + bevacizumab (n = 846) nebo dublet + bevacizumab (n = 851). Pacienti v intenzifikovaném rameni měli delší mOS (28,9 měsíce vs. 24,5 měsíce, HR 0,81, p < 0,001), mPFS (12,2 měsíce vs. 9,9 měsíce, HR 0,74, p < 0,001), vyšší ORR (64,5 % vs. 53,6 %, p < 0,001), vyšší míru R0 resekcí (16,4 % vs. 11,8 %, p = 0,007). Ve studii bylo celkem 115 pacientů s *BRAF* V600E mCRC (61 v experimentálním rameni a 54 v kontrolním rameni). V rámci mOS nebyl pozorován v populaci *BRAF* V600EmCRC rozdíl (13,586 měsíce vs. 14,507 měsíce, HR 1,14) (22).

Větší soubor *BRAF* V600E mCRC pacientů léčených dubletem, resp. tripletem byl publikován recentně v CAPSTAN CRC studii. Jednalo se o retrospektivní, multicentrickou observační studii hodnotící reálnou klinickou praxi léčby. Ve studii bylo zahrnuto 255 pacientů. 68,7 % pacientů bylo léčeno chemoterapií v kombinaci s cílenou léčbou a 31,3 % pacientů chemoterapií samotnou. mPFS byl velmi podobný mezi jednotlivými rameny (4,4 měsíce pro chemoterapii samotnou (dublet nebo triplet), 6,1 měsíce pro dublet + cílená léčba a 6,7 měsíce pro triplet + cílená léčba). Podobně nebyl pozorován rozdíl v parametru mOS mezi rameny (11,7 měsíce vs. 12,9 měsíce vs. 13,5 měsíce). Dle očekávání byl triplet + cílená terapie spojen s vyšší mírou toxicity (75 %) vs. triplet samotný (50 %) vs. dublet samotný (36,1 %). I tato studie je dalším důkazem, že intenzifikace chemoterapie v populaci *BRAF* V600E mCRC nemusí být cesta správným směrem (23).

Nicméně existují podskupiny pacientů s *BRAF* V600E mCRC, kteří mohou mít benefit z intenzifikace terapie ve smyslu tripletu + cílené terapie. V podskupinové analýze výsledků studie TRIBE-2 byl nalezen benefit v PFS pro intenzifikovanou terapii pro pacienty s pravostrannou lokalizací primárního nádoru, p = 0,05 (24). Jednalo se ale o velmi malou populaci pacientů. Robustnější data jsou k dispozici z analýzy dat z reálné klinické praxe (BRAF BeCool), kde bylo léčeno 296 pacientů tripletem, nebo dubletem +/- cílenou terapií. Studie prokázala benefit intenzifikace terapie jednak v parametru PFS (p = 0,010), jednak v parametru OS (p = 0,003) pro pacienty s pravostrannou lokalizací primárního tumoru (25).

Cílená terapie *BRAF* V600E mCRC

Máme k dispozici robustní data s ohledem na benefit chemoterapie v populaci *BRAF* V600E mCRC a zdá se, že intenzifikace chemoterapie v kombinaci s cílenou terapií dosáhla svého maxima, resp. nevede k výrazně lepším klinickým výsledkům proti standardní chemoterapii – dublet + cílená terapie. Navíc je spojena s vyšší mírou toxicity. Úspěchy cílené terapie v léčbě BRAF V600E pozitivního maligního melanomu vedly ke snahám cílit obdobným způsobem tuto alteraci i v populaci pacientů s mCRC. Nicméně, optimistická očekávání nebyla naplněna, když vemurafenib v monoterapii nebyl spojen s klinickým benefitem u *BRAF* V600E mCRC (26). Podobně selhal i dabrafenib a encorafenib v monoterapii (27, 28).

In vitro studie prokázaly, že inhibice *BRAF* monoterapií vedla k rychlé zpětnovazebné fosforylaci EGFR a aktivaci MAPK dráhy (29). Na druhou stranu preklinická data kombinace BRAF inhibitorů a anti-EGFR preparátu byla spojena s klinickým benefitem (30).

Studie SWOG 1406 testovala tento přístup v populaci 106 pacientů s *BRAF* V600E mCRC, kteří byli předléčeni jedním nebo dvěma režimy. Studie randomizovala pacienty do ramene irinotecan + cetuximab s nebo bez vemurafenibu. Primární cíl studie, PFS, byl zlepšen přidáním vemurafenibu (4,2 měsíce vs. 2,0 měsíce, HR 0,50, p = 0,001). Rovněž bylo dosaženo vyšší míry odpovědi (RR 17 % vs. 4 %, p = 0,05) a vyšší míry kontroly onemocnění (DCR 65 % vs. 21 %, p < 0,001). mOS byl numericky delší ve prospěch přidání vemurafenibu (9,6 měsíce vs. 5,9 měsíce). Nebylo dosaženo statisticky signifikantního rozdílu mezi rameny pravděpodobně z důvodu vysoké míry cross-over (42 %). Studie přinesla první klinická data ukazující na synergický efekt BRAF inhibitorů a anti-EGFR preparátů (31).

Slibné výsledky této kombinace vedly k iniciaci studie fáze III, která měla definitivně zakotvit kombinaci BRAF inhibitorů s anti-EGFR preparáty jako nového standardu léčby pro pacienty s *BRAF* V600E mCRC. Studie BEACON randomizovala 665 pacientů v poměru 1 : 1 : 1 do jednoho ze 3 ramen: encorafenib + binimetinib + cetuximab vs. encorafenib + cetuximab vs. volba terapie dle investigátora (irinotecan + cetuximab, FOLFIRI + cetuximab). Pacienti ve studii byli předléčeni jednou až dvěma liniemi systémové léčby. V rámci primární analýzy byl mOS 9,0 měsíce v rameni s tripletem a 5,4 měsíce v kontrolním rameni (HR 0,52, p < 0,001). V rameni s tripletem byla i vyšší míra RR ve srovnání s kontrolním ramenem (2 6% vs. 2 %). mOS v rameni s dubletem byl 8,4 měsíce (HR 0,60, p < 0,001) (32).

Aktualizované výsledky studie BEACON při delším sledování přinesly identické výsledky s ohledem na mOS (9,3 měsíce pro triplet vs. 9,3 měsíce pro dublet). mOS v kontrolním rameni byl 5,9 měsíce. Triplet i dublet vedly k prodloužení PFS ve srovnání s kontrolním ramenem (4,5 měsíce vs. 4,3 měsíce vs. 1,5 měsíce). ORR pro triplet byl 26,8 % vs. 19,5 % pro dublet vs. 1,8 % pro kontrolní rameno. V rámci podskupinových analýz byl benefit tripletu proti dubletu identifikován v populaci s elevací CRP (HR 0,76), PS 1 WHO (0,81), nekompletně resekovaným primárním nádorem (HR 0,80) a s postižením více než 3 orgánů (HR 0,69) (33). Toxicita byla v případě tripletu i dubletu nižší než v kontrolním rameni. Kromě těchto klinických parametrů, které naznačují benefit tripletu, jsou k dispozici data i na úrovni transkriptomické, kdy pacienti s CMS4 a BM1 subtypem mohou mít větší be-

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

nefit z tripletu (34). Nicméně i v rámci populace pacientů léčených dubletem lze pozorovat velké rozdíly v účinnosti, kdy lze opět identifikovat podskupinu pacientů, u které lze očekávat signifikantní klinický benefit. Jedná se o populaci pacientů s RNF43 (ring finger protein 43) mutací (35). V případě efektivity BEACON režimu u podskupin dle CMS, BM, RNF43 mutace se jedná zatím o data, které nemají uplatnění v běžné klinické praxi, nicméně jsou důkazem potřeby identifikace dalších prediktivních markerů s cílem maximalizovat benefit terapie pro konkrétní pacienty. I přes tato důležitá data lze konstatovat, že kombinace encorafenib + cetuximab se stala novým standardem léčby pro všechny předléčené pacienty s *BRAF* V600E mCRC v běžné klinické praxi.

Pozitivní výsledky studie BEACON vedly k logické úvaze testovat tuto kombinaci v časnějších liniích léčby s vědomím vysoké biologické agresivity *BRAF* V600E mCRC a omezených možností léčby ve vyšších liniích v případě progrese na léčbě. Studie ANCHOR byla multicentrická, jednoramenná, otevřená studie fáze II, která hodnotila efektivitu, bezpečnost a kvalitu života kombinace encorafenib + binimetinib + cetuximab v první linii léčby *BRAF* V600E mCRC. Do studie bylo zařazeno 95 pacientů. Studie přinesla slibné výsledky, kdy ORR byl 47,4 % (všechny byly parciální odpovědi), mPFS byl 5,8 měsíce a mOS 18,3 měsíce. Toxicita byla zvladatelná a odpovídala známému profilu toxicity encorafenibu a cetuximabu (36).

Kombinace encorafenibu (E) + cetuximabu (C) s nebo bez chemoterapie proti standardní terapii v kontrolním rameni je testována i v aktuálně probíhající otevřené, multicentrické, randomizované studii fáze III, BREAKWATER. První výsledky, v rámci safety-lead-in populace (n = 57) byly prezentovány na kongresu ESMO 2022. Slibné výsledky v parametru ORR pro pacienty léčené v první linii (68,4 % pro EC + mFOLFOX6 a 66,7 % pro EC + FOLFIRI), mPFS byl 9,9 měsíce pro EC + mFOLFOX6 a nebyl dosažen pro EC + FOLFIRI. Dle dostupných farmakokinetických údajů encorafenib vedl k 25 % redukci expozice irinotecanu a SN-38 a z tohoto důvodu studie BREAKWATER bude dále v experimentálním rameni pokračovat pouze v kombinaci EC + mFOLFOX6 (37).

Možnosti léčby *BRAF* V600E a MSI-H mCRC

Vzhledem k tomu, že přibližně 30 % pacientů s *BRAF* V600E mutací je současně MSI-H, nabízí se automaticky úvaha o kombinaci cílené terapie s check-point inhibitory. V tomto ohledu jsou již k dispozici první data zpravidla z časných studií fáze I a II.

Studie fáze II v populaci *BRAF* V600E a MSI-H mCRC hodnotila efektivitu kombinace dabrafenib + trametinib + spartalizumab (anti-PD1 monoklonální protilátka). Ve studii bylo dosaženo ORR 33 % a DCR 76 % (38). Podobný design má i aktuálně probíhající studie SEAMARK hodnotící kombinaci encorafenib + cetuximab + pembrolizumab v první linii léčby *BRAF* V600E MSI-H mCRC (39).

Jiná studie fáze I/II hodnotila encorafenib + cetuximab + nivolumab v populaci *BRAF* V600E MSS mCRC. Celkem bylo zařazeno 26 pacientů. ORR byl 50 % a DCR 96 %. mPFS 7,4 měsíce a mOS 15,1 měsíce (40).

Zdá se, alespoň dle prvních výsledků těchto studií časných fází, že kombinace *BRAF* inhibitoru s check-point inhibitory je spojena s klinickým benefitem jak v populaci MSS, tak i dle očekávání v populaci MSI-H mCRC.

Nabízí se ale i otázka jak postupovat v případě (ne tak zcela vzácném) současně přítomné *BRAF* V600E mutace a MSI-H. Léčit pacienty vstupně monoterapií BRAF inhibitory, checkpoint inhibitory nebo kombinací BRAF inhibitorů a check-point inhibitorů? V současnosti nemáme k dispozici data z velkých randomizovaných studií, které by nám poskytla odpověď. Nicméně dle aktuálně dostupných podskupinových analýz studií s checkpoint inhibitory se zdá, že současná koincidence *BRAF* V600E mutace a MSI-H fenotypu není kontraindikací k zahájení terapie v první linii pomocí checkpoint inhibitorů.

Ve studii KEYNOTE-164, ve které byl pembrolizumab hodnocen v populaci MSI-H mCRC předléčených pacientů, byla odpověď na pembrolizumab 20 % a 55 % ve druhé nebo třetí linii léčby, s dlouhodobou léčebnou odpovědí (41). Podobně, i ve studii CheckMate-142, bylo dosaženo vysoké míry ORR (55 %) v populaci *BRAF* V600E, která byla podobná jako u wt*BRAF* populace a navíc 2letý PFS byl 35 % (42). A konečně i v rámci studie KEYNOTE-177 měli pacienti s *BRAF* V600E MSI-H mCRC signifikantně lepší PFS v případě léčby check-point inhibitory upfront než v kontrolním rameni s chemoterapií (43).

Závěr

mCRC s přítomností aktivační *BRAF* V600E mutace je onemocnění spojené s vysokou biologickou agresivitou a nedobrou prognózou. Intenzifikace systémové terapie se nejeví jako ideální postup pro tento subtyp mCRC. Vzhledem k prohlubování poznatků molekulární biologie je dnes tento subtyp léčen cílenou terapií BRAF inhibitory v kombinaci s anti-EGFR preparáty, kdy výsledky u předléčených pacientů dávají naději dalšího zlepšení prognózy pacientů v případě posunu této moderní cílené terapie do 1. linie léčby. Zdá se, že dalšího zlepšení v této populaci pacientů lze očekávat v případě kombinace s jinými molekulami, jako jsou například check-point inhibitory nebo chemoterapie.

LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. 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. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0332. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25139339; PMCID: PMC4201568.
3. Seligmann JF, Fisher D, Smith CG, et al. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients in randomised clinical trials. Ann Oncol. 2017;28(3):562-568. doi: 10.1093/annonc/mdw645. PMID: 27993800.
4. Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. J Gastrointest Oncol. 2015;6(6):660-667. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.077. PMID: 26697199; PMCID: PMC4671844.
5. Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, et al. $^{Non\text{-}V600}$ BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(23):2624-2630. doi: 10.1200/JCO.2016.71.4394. Epub 2017 May 9. PMID: 28486044; PMCID: PMC5549454.
6. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. Nat Genet. 2006;38(7):787-793. doi: 10.1038/ng1834. Epub 2006 Jun 25. PMID: 16804544.

Další literatura u autora a na www.onkologiecs.cz

https://doi.org/10.36290/xon.2023.063

Trendy v léčbě metastatického kastračně senzitivního karcinomu prostaty

Markéta Dvořáková, Tomáš Büchler
Onkologická klinika, 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

V léčbě pacientů s metastatickým kastračně senzitivním karcinomem prostaty (mCSPC) došlo v průběhu posledních let k významnému pokroku. Zatímco u pacientů s méně rozsáhlým či méně agresivním onemocněním je doporučena kombinace androgenní deprivace (ADT) a hormonálních léků zaměřených na inhibici signalizace androgenního receptoru (ARTA), u pacientů v dobrém celkovém stavu s velkým rozsahem onemocnění, a především se synchronními metastázami, je novým standardem léčby intenzifikovaná iniciální terapie tripletem ADT + ARTA + docetaxel.

Klíčová slova: hormonálně senzitivní metastatický karcinom prostaty, ARTA, intenzifikovaná tripletová terapie, docetaxel, enzalutamid.

Trends in the treatment of metastatic castration-sensitive prostate cancer

There has been significant progress in recent years in the treatment of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). While for patients with less extensive or less aggressive disease, a combination of androgen deprivation (ADT) and hormonal agents aimed at inhibiting androgen receptor signaling (ARTA) is recommended, for patients in good overall condition with high-volume disease and especially synchronous metastases, the new standard of treatment is intensified initial therapy using a triplet of ADT+ARTA+docetaxel.

Key words: metastatic hormone sensitive prostate cancer, ARTA, intensified triplet therapy, docetaxel, enzalutamide.

Úvod

Karcinom prostaty je nejčastějším zhoubným nádorem mužů ve vyspělých zemích včetně České republiky. Incidence narůstá v souladu se stárnutím populace. Přestože díky většímu všeobecnému povědomí, zlepšení metodiky záchytu, je onemocnění diagnostikováno a léčeno stále v časnějších stadiích, přibližně 10 % pacientů přichází s metastatickým onemocněním a část včasně diagnostikovaných pacientů po lokoregionální terapii relabuje. Pacienty s metastatickým senzitivním karcinomem prostaty (mCSPC) můžeme stratifikovat do několika skupin, jejichž léčba a prognóza je odlišná: podle nádorového objemu, podle metastatického postižení v době iniciální diagnózy. Pacienti, u nichž je metastatické onemocnění zachyceno de novo – tzv. synchronní metastázy a pacienti, kteří z časných či lokálně pokročilých onemocnění progredovali do metastatického onemocnění – metachronní metastázy. Hraniční skupinou pacientů na pomezí lokálně pokročilého a metastatického onemocnění jsou pacienti s tzv. oligometastatickým postižením (1). S rozšiřujícími se možnostmi léčby stoupá potřeba volby léčby na základě prediktivních biomarkerů a následná cílená stratifikace pacientů. Bohužel zatím nebyl objeven vhodný biomarker, který by zohlednil rizikovost pacientů a napomohl v iniciální volbě léčby. Jediné v současnosti využitelné biomarkery k výběru léčby u metastatického onemocnění jsou mutace BRCA1 a BRCA2 u kastračně rezistentního karcinomu prostaty (mCRPC). Pacienti s mnohočetnými metastázami mají častější aberace v TP53, WNT a v dalších genech regulujících buněčný cyklus. Pacienti s těmito mutacemi mají agresivnější průběh onemocnění (2).

Metastatické onemocnění je i přes léčebné pokroky nevyléčitelné a 5 let přežívá pouze 30 % pacientů se synchronními metastázami (3). Přestože se mCSPC de novo vyskytuje pouze v 5 % všech pacientů diagnostikovaných s karcinomem prostaty, má tato skupina pacientů špatnou prognózu a vysokou mortalitu (až 50 % ze všech úmrtí na karcinom prostaty) (4).

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
Onkologická klinika, 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole, Praha
tomas.buchler@fnmotol.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):335-341
Článek přijat redakcí: 8. 9. 2023
Článek přijat k publikaci: 13. 9. 2023

Napříč skupinami pacientů je prognosticky nejvýhodnější kombinace metachronních metastáz a málo objemového onemocnění, zatímco kombinace onemocnění s velkým nádorovým objemem a synchronními metastázami má nejhorší prognózu (5). Proto i volba léčby těchto pacientů by měla zohledňovat míru prognostického rizika (6). Léčebné principy jsou však zatím v zásadě stejné pro synchronní a metachronní metastatické onemocnění (6), vzhledem k novým datům z klinických studií je možné, že tento přístup bude brzy změněn.

Hormonální terapie kastračně senzitivního metastatického karcinomu prostaty

Androgenní deprivační léčba

Karcinom prostaty je hormonálně dependentní onemocnění. Účinným androgenem, který má vliv na růst nádorových buněk, je dihydrotestosteron (DHT), který vzniká z testosteronu působením enzymu 5α-reduktázy. Testosteron je produkován majoritně Leydigovými buňkami varlete, malé množství vzniká v kůře nadledvin, v buňkách prostaty, a v periferní tukové tkáni konverzí estradiolu. Nádorové buňky samotné jsou hormonálně aktivní. Proto je snižování hladiny androgenů stále základem léčby u mCSPC – tzv. androgen-deprivační léčba (ADT).

Cílem hormonální léčby je navození androgenní deprivace – tj. snížení hladin cirkulujících androgenů a následné apoptózy buněk primárního nádoru i metastáz. Postupem času se účinek léčby, vlivem selekce klonů nádorových buněk, jejichž růst není závislý na androgenech, snižuje. Následuje vznik rezistence na hormonální léčbu i přes kastrační hladiny testosteronu a následně progrese onemocnění do tzv. metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty (mCRPC). Průměrná doba do vzniku mCRPC je kolem 3 let (7).

Existuje celá řada možností ADT zahrnující chirurgickou kastraci (bilaterální orchiektomie) a farmakologickou kastraci. Mezi způsoby farmakologické kastrace se řadí podávání LHRH agonistů, které přes přechodný počáteční flare efekt způsobují down-regulaci hypofyzárních receptorů a snížení tvorby testosteronu. S ohledem na počáteční přechodné zvýšení sekrece testosteronu je třeba prvních 3–5 dní souběžně podávat antiandrogeny. Zástupci skupiny jsou goserelin, leuprorelin a triptorelin. Další skupinou léků jsou LHRH antagonisté, u kterých chybí počáteční flare efekt a současně mají lepší bezpečnostní profil stran kardiovaskulárních účinků. Mezi zástupce antagonistů LHRH řadíme degarelix a relugolix. Hormonální léky nové generace tzv. ARTA (androgen receptor targeted agents), mezi něž patří abirateron acetát, enzalutamid, apalutamid a darolutamid se podávají perorálně a musí se kombinovat s agonisty či antagonisty LHRH či chirurgickou kastrací. I přes podobné indikace existují mezi léky ze skupiny ARTA významné rozdíly.

Abirateron acetát

Abirateron acetát a jeho aktivní metabolit abirateron jsou antiandrogeny, které blokují tvorbu testosteronu ve varlatech, v nadledvinách i v nádoru mechanismem ireverzibilní inhibice CYP17A1. Nežádoucí účinky léčby abirateronem jsou rozvoj hypertenze a hypokalemie, výskyt periferních otoků, retence tekutin, arteriální hypertenze, kardiální komorbidity jako důsledek blokády syntézy kortizolu a zvýšení hladiny ACTH negativní zpětnou vazbou. Proto je nezbytné podávání prednisonu, který působením na kortikoidní receptory tuto zpětnou vazbu blokuje. Významné prodloužení přežití při podávání ADT + abirateron + prednison u pacientů s mCSPC ukázaly výsledky studií LATITUDE a STAMPEDE, které byly publikovány v roce 2017 a následně byla kombinace zařazena do mezinárodních doporučení (8, 9). Abirateron acetát v indikaci mCSPC se podává v dávce 1 000 mg perorálně jednou denně spolu se zavedenou ADT u pacientů se vstupně generalizovaným onemocnění (M1) s vysokým rizikem časné progrese definovaným splněním dvou ze tří tzv. high risk kritérii: GS ≥ 8, ≥ tři kostní metastázy, viscerální metastázy (10). Léčba abirateronem má být zahájena do tří měsíců od zahájení ADT (10).

Enzalutamid

Enzalutamid je selektivní nesteroidní antagonista androgenního receptoru (AR). Působí jako vysoce afinitní kompetitivní inhibitor AR, inhibuje translokaci komplexu AR do jádra a současně i expresi genů stimulovaných androgeny. Podává se perorálně ve formě 40 mg tablet. Doporučená dávka je 160 mg/den, léčba probíhá kontinuálně každý den. Výhodou oproti abirateronu je, že enzalutamid lze užívat i společně s jídlem a bez nutnosti současného podávání kortikoidů (11).

Nejčastější nežádoucí účinky enzalutamidu jsou únava, bolesti kloubů a svalů, bolesti hlavy, návaly, průjem a ztráta hmotnosti. U enzalutamidu bylo zaznamenáno vyšší riziko epileptického záchvatu, zvláště u pacientů s epilepsií či nadměrným příjmem alkoholu. Enzalutamid na rozdíl od abirateronu nemá mineralokortikotropní efekt (11).

Enzalutamid je indikován k léčbě pacientů s mCSPC v kombinaci s ADT bez ohledu na to, zda je nemoc generalizovaná již v době diagnózy nebo k ní došlo po lokoregionální léčbě a bez ohledu na rozsah metastatického onemocnění. Léčba enzalutamidem musí být zahájena do šesti měsíců od zahájení ADT. Nově, od 15. 3. 2023, má v této indikaci v České republice úhradu.

Apalutamid

Apalutamid je selektivní nesteroidní antagonista AR. Mechanismus účinku je obdobný jako u enzalutamidu a podobný je i výskyt nežádoucích účinků (12). Do léčby mCSPC byl zařazen na základě dat ze studie TITAN (13). Apalutamid v dávce 240 mg perorálně denně je indikován k léčbě pacientů s mCSPC v kombinaci s ADT bez ohledu na to, zda je nemoc generalizovaná již v době diagnózy nebo k ní došlo po lokoregionální léčbě a bez ohledu na rozsah metastatického onemocnění (10). V České republice má úhradu u nemocných s mCSPC bez ohledu na rozsah onemocnění, přičemž má být nasazen do 6 měsíců od zahájení ADT.

Darolutamid

Darolutamid je dalším nesteroidním kompetitivním antagonistou AR ze skupiny ARTA (14). Podává se v dávce 600 mg dvakrát denně a je indikován k léčbě dospělých mužů s metastazujícím hormonálně senzitivním karcinomem prostaty v kombinaci s docetaxelem a androgen deprivační terapií na základě dat studie ARASENS (22). Evropská léková agentura EMA schválila podání darolutamidu +

astellas

Xtandi™
enzalutamide

ČAS JE TO, NA ČEM ZÁLEŽÍ



Xtandi™ je hrazená perorální léčba s prokázaným přínosem ve 3 stadiích onemocnění karcinomu prostaty:[1,2]

- **mHSPC[1]**
- **vysoce rizikový nmCRPC[1]**
- **mCRPC[1]**



Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Xtandi. **2.** Úhradová vyhláška SÚKL: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0222450.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Xtandi (enzalutamidum). **Složení:** jedna potahovaná tableta obsahuje enzalutamidum 40 mg. **Indikace:** léčba dospělých mužů s metastatickým hormon senzitivním karcinomem prostaty (mHSPC) v kombinaci s androgenní deprivační léčbou; léčba dospělých mužů s vysoce rizikovým nemetastatickým kastračně-rezistentním karcinomem prostaty (CRPC); léčba dospělých mužů s metastatickým CRPC, kteří jsou asymptomatičtí nebo mírně symptomatičtí po selhání androgen deprivační terapie a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; léčba dospělých mužů s metastatickým CRPC, u jejichž onemocnění došlo k progresi při nebo po léčbě docetaxelem. **Dávkování a způsob podání:** doporučená dávka je 160 mg enzalutamidu (čtyři 40mg potahované tablety) jako jedna denní perorální dávka. U pacientů, kteří nepodstoupili chirurgickou kastraci, je zapotřebí během léčby pokračovat ve farmakologické kastraci pomocí analogu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH). Jestliže pacient dostává silný inhibitor CYP2C8, dávka enzalutamidu má být snížena na 80 mg jednou denně. U starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce jater; u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Způsob podání: určeno k perorálnímu podání, potahované tablety se musí se polykat celé, zapíjet vodou. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v SmPC. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** *Riziko epileptického záchvatu:* Užívání enzalutamidu je spojováno s epileptickým záchvatem. Rozhodnutí pokračovat v léčbě u pacientů, u kterých došlo k epileptickému záchvatu, musí být hodnoceno individuálně. *Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie:* Vzácně došlo k hlášení syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) u pacientů užívajících Xtandi (viz bod 4.8). PRES je vzácná, reverzibilní, neurologická porucha, která se může projevit rychle se vyvíjecími symptomy, včetně epileptického záchvatu, bolesti hlavy, zmatenosti, slepoty a dalšími vizuálními a neurologickými poruchami, doprovázenými hypertenzí nebo bez hypertenze. Diagnostika PRES vyžaduje potvrzení pomocí zobrazení mozku, přednostně zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). U pacientů, u kterých se projevil PRES, je doporučeno přerušení léčby přípravkem Xtandi. *Druhé primární malignity:* V klinických studiích byly hlášeny druhé primární malignity u pacientů léčených enzalutamidem. Nejčastěji hlášenými příhodami v klinických studiích fáze 3, které se objevily u pacientů léčených enzalutamidem a kterých bylo více než u placeba, byly: karcinom močového měchýře (0,3%), adenokarcinom tlustého střeva (0,2%), karcinom z přechodných buněk (0,2%) a karcinom z přechodných buněk močového měchýře (0,1%). Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali svého lékaře, pokud během léčby enzalutamidem zaznamenají známky gastrointestinálního krvácení, makroskopické hematurie nebo jiné příznaky, například dysurii nebo urgentní močení. *Současné užívání s jinými léčivými přípravky:* Enzalutamid je silný induktor enzymů, a to může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně užívaných léčivých přípravků. Přehled současně podávaných léčivých přípravků má být stanoven při zahájení léčby enzalutamidem. Současnému podávání enzalutamidu s léčivými přípravky, které jsou citlivými substráty mnoha metabolizujících enzymů nebo transportérů se má vyhnout, pokud má jejich léčebný účinek pro pacienta velký význam a jestliže nelze snadno provádět úpravy dávky na základě sledování účinnosti nebo plazmatické koncentrace. Je třeba se vyhnout současnému podávání warfarinu a antikoagulancií kumarinového typu. Pokud je Xtandi podáván současně s antikoagulanciem, které je metabolizováno pomocí CYP2C9 (jako např. warfarin nebo acenokumarol), má se provádět dodatečné monitorování hodnot *International Normalised Ratio* (INR). *Porucha funkce ledvin:* Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, neboť u této populace pacientů nebyly provedeny žádné studie s enzalutamidem. *Těžká porucha funkce jater:* U pacientů s těžkou poruchou funkce jater bylo zjištěno zvýšení poločasu enzalutamidu, pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou distribucí v tkáních. Klinický význam tohoto zjištění zůstává neznámý. Nicméně očekává se prodloužení doby do dosažení rovnovážného stavu koncentrací a doba k dosažení maximálního farmakologického účinku, stejně jako doba pro nástup a pokles indukce enzymů může být zvýšena. *Nedávné kardiovaskulární onemocnění:* Ze studií fáze 3 byli vyloučeni pacienti s nedávným infarktem myokardu (v posledních 6 měsících) nebo nestabilní anginou pectoris (v posledních 3 měsících), srdečním selháním třídy III nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (NYHA), s výjimkou případů, kdy byla levá ventrikulární ejekční frakce (LVEF) ≥ 45%, bradykardií nebo neléčenou hypertenzí. To je třeba vzít v úvahu, je-li přípravek Xtandi předepisován těmto pacientům. *Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval:* Před zahájením léčby přípravkem Xtandi by měl lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika Torsade de pointes, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval. *Použití s chemoterapií:* Bezpečnost a účinnost současného užívání přípravku Xtandi s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny. Současné podávání enzalutamidu nemělo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxel, zvýšení výskytu neutropenie vyvolané docetaxelem však nelze vyloučit. *Hypersenzitivní reakce:* Hypersenzitivní reakce zde uvedené, aniž by byl jejich výčet úplný, jako jsou vyrážka nebo edém obličeje, jazyka, rtů nebo faryngu, byly pozorovány v souvislosti s enzalutamidem (viz bod 4.8). V souvislosti s podáváním enzalutamidu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCARs). O jejich známkách a příznacích mají být pacienti při předepisování přípravku poučeni a ohledně výskytu kožních reakcí mají být pečlivě sledováni. **Významné interakce:** Během léčby enzalutamidem je třeba vyhnout se silným inhibitorům CYP2C8 nebo je užívat s opatrností. enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19. Plná indukční schopnost enzalutamidu se může projevit přibližně až za 1 měsíc po zahájení léčby. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým rozpětím, které jsou substráty P-gp by měly být používány s opatrností. Souběžná léčby s přípravky, které prodlužují QT interval nebo které mohou vyvolat Torsade de pointes má být pečlivě zvážena. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Po užití může u těhotné ženy způsobit poškození nenarozených dětí nebo ztrátu těhotenství. Při užívání a 3 měsíce po skončení léčby musí pacient používat kondom (s těhotnou ženou nebo s ženou ve fertilním věku). **Nežádoucí účinky:** Shrnutí bezpečnostního profilu: Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou astenie/únava, návaly horka, hypertenze, zlomeniny a pády. Dalšími důležitými nežádoucími účinky jsou ischemická choroba srdeční a epileptické záchvaty. K epileptickému záchvatu došlo u 0,4 % pacientů léčených enzalutamidem, 0,2 % pacientů léčených placebem a 0,3 % pacientů léčených bikalutamidem. Vzácně byl hlášen syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie u pacientů léčených enzalutamidem. Tabulkový seznam nežádoucích účinků: Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000); velmi vzácné (< 1/10000); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky identifikované v kontrolovaných klinických studiích a po uvedení na trh

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek a frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté: leukopenie, neutropenie. Není známo: trombocytopenie.
Poruchy imunitního systému	Není známo: edém tváře, edém jazyka, edém rtů, edém faryngu
Psychiatrické poruchy	Časté: úzkost. Méně časté: zrakové halucinace.
Poruchy nervového systému	Časté: bolest hlavy, porucha paměti, amnézie, porucha pozornosti, dysgeuzie, syndrom neklidných nohou. Méně časté: kognitivní porucha, epileptický záchvat. Není známo: syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie.
Srdeční poruchy	Časté: ischemická choroba srdeční. Není známo: prodloužení QT intervalu.
Cévní poruchy	Velmi časté: návaly horka, hypertenze.
Gastrointestinální poruchy	Není známo: nauzea, zvracení, průjem.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: suchá kůže, svědění. Není známo: erythema multiforme*, vyrážka.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté: zlomeniny. Není známo: myalgie, svalové spasmy, svalová slabost, bolest zad.
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté: gynekomastie.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: astenie, únava.
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Velmi časté: pád.

Popis vybraných nežádoucích účinků: *Epileptický záchvat:* V kontrolovaných klinických studiích se epileptický záchvat objevil u 24 pacientů (0,5 %) z 4 403 pacientů léčených denní dávkou 160 mg enzalutamidu. Epileptický záchvat byl zaznamenán u čtyř pacientů (<0,2 %) užívajícího placebo a u jednoho pacienta (0,3 %) užívajícího bikalutamid. Zdá se, že dávka je důležitým predikčním faktorem ohledně rizika epileptického záchvatu, jak o tom svědčí preklinické údaje a údaje ze studie s eskalací dávky. V kontrolovaných klinických studiích byli vyřazeni pacienti s předchozím epileptickým záchvatem nebo rizikovými faktory pro vznik záchvatu. V jednoramenné studii 9785-CL-0403 (UPWARD) hodnotící incidenci epileptických záchvatů u pacientů s predisponujícími faktory (z nichž 1,6 % mělo epileptické záchvaty v anamnéze) prodělalo 8 z 366 pacientů (2,2 %) léčených enzalutamidem epileptický záchvat. Medián délky léčby byl 9,3 měsíců. Mechanismus, kterým enzalutamid může snižovat práh vzniku epileptických záchvatů, není znám, ale mohl by souviset s údaji ze studií *in vitro*, které prokázaly, že enzalutamid a jeho aktivní metabolity se váží na chloridový kanál s GABA a mohou inhibovat jeho aktivitu. *Ischemická choroba srdeční:* V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt ischemické choroby srdeční u 3,9 % pacientů léčených enzalutamidem plus ADT v porovnání s 1,5 % pacientů léčených placebem plus ADT. Patnáct (0,4 %) pacientů léčených enzalutamidem a 2 (0,1%) pacienti dostávající placebo měli příhodu ischemické choroby srdeční vedoucí k úmrtí. Shrnutí bezpečnostního profilu: Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou astenie/únava, návaly horka, hypertenze, zlomeniny a pády. Dalšími důležitými nežádoucími účinky jsou ischemická choroba srdeční a epileptické záchvaty. K epileptickému záchvatu došlo u 0,4 % pacientů léčených enzalutamidem, 0,2 % pacientů léčených placebem a 0,3 % pacientů léčených bikalutamidem. Vzácně byl hlášen syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie u pacientů léčených enzalutamidem. Hlášení podezření na nežádoucí účinky: Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv; Šrobárova 48; 100 41 Praha 10; webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Podmínky uchovávání:** nevyžaduje zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU /1/13/846/002. **Datum poslední revize textu:** 05/2022. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o léčivém přípravku.

*** Prosím všimněte si změny v informacích o léčivém přípravku.**

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Datum přípravy: 04/2023 | MAT-CZ-XTD-2023-00011

Astellas Pharma s.r.o., Rohanské nábřeží 678/29, 186 00 Praha 8 – Karlín, www.astellas.com/cz

astellas

Xtandi™ enzalutamide

ADT + docetaxelu u 1. linie mCSPC 1. 3. 2023. V současné době v ČR nemá v této indikaci úhradu (10).

Role chemoterapie u metastatického kastračně senzitivního karcinomu prostaty

Karcinom prostaty je onemocněním poměrně chemorezistentním, přesto je chemoterapie důležitou součástí terapie u metastatické formy onemocnění, zejména mCRPC, její role je ale neméně významná i u mCSPC v kastračně senzitivní fázi, kdy se využívá docetaxel. Docetaxel je běžně používané cytostatikum ze skupiny taxanů. Inhibicí depolymerace mikrotubulů narušuje funkci dělícího vřeténka a blokuje tak buněčné dělení. Podává se intravenózně v třítýdenním intervalu. Toxicita je hlavně hematologická (myelosuprese) a neurologická (polyneuropatie), únava, elevace jaterních testů. Chemo-hormonoterapie je indikovaná u pacientů s vysokým rizikem časné progrese definovaným splněním 2 ze 3 tzv. „high risk" kritérií: přítomnost viscerálních metastáz a/nebo, ≥ 4 kostní metastázy (minimálně 1 metastáza mimo pánev a páteř). Je indikováno 6 cyklů chemoterapie docetaxelem v dávce 75 mg/m^2 bez nutnosti trvale podávat prednison (na rozdíl od mCRPC, kde je třeba blokovat androgenní produkci nadledvin). Součástí protokolu je protialergická premedikace vysokými dávkami kortikosteroidů, které se mohou u karcinomu prostaty podílet na léčebném účinku chemoterapie (10, 15).

Radioterapie v léčbě metastatického kastračně senzitivního karcinomu prostaty

U pacientů s nízkým objemem nádoru byl v rameni H studie STAMPEDE (v tomto rameni byla zkoumána kombinace ADT a radioterapie na prostatu) prokázán benefit radioterapie prostaty. Tato léčebná možnost je nyní součástí léčebného standardu u tohoto typu pacientů (16). Doporučená dávky v této indikaci je 55 Gy v 20 frakcích nebo 36 Gy v 6 Gy frakcích aplikovaných jednou týdně.

ADT + ARTA nebo ADT + docetaxel?

Zatím nejsou k dispozici data z randomizované klinické studie, která by srovnávala duální modality léčby v 1. linii pro mCSPC. V rámci srovnání relevantních ramen studie STAMPEDE, tedy ramen C (ADT + docetaxel) a G (ADT + abirateron), nebyla zjištěna výrazná odlišnost v toxicitě či účinku léčby, ani v celkovém přežívání. Z hlediska kvality života na základě šetření prostřednictvím pacientských dotazníků přinášela větší benefit léčba ADT + abirateron. V metaanalýze studií CHAARTED, GETIG-AFU, LATTITUDE bylo riziko úmrtí nižší ve skupině pacientů léčených ADT + ARTA oproti ADT + docetaxel (17).

U pacientů s mCSPC s metachronními metastázami bez ohledu na rozsah onemocnění je stále standardem léčby duální terapie ADT + ARTA. Přidání radioterapie prostaty zlepšuje celkové přežití u pacientů s nízkým nádorovým objemem a synchronním metastatickým postižením (18).

Tripletové terapie v léčbě mCSPC

Klinické studie ARCHES, ENZAMET a TITAN srovnávaly léčbu ADT + ARTA (enzalutamid či apalutamid) v první linii léčby mCSPC. V těchto studiích byl v rámci podskupin využit sekvenční triplet, protože pacienti mohli být před vlastní randomizací ke studijní léčbě ADT + placebo či ADT + ARTA předléčeni docetaxelem (20). Výsledky studií neprokázaly, že by sekvenční tripletová terapie byla spojená se statisticky významným prodloužením přežití, avšak studie nebyly navržené pro měření tohoto parametru.

Signifikantního prodloužení přežití s využitím konkomitantní tripletové terapie bylo dosaženo v recentně publikovaných studiích PEACE-1 (21) a ARASENS (22). Toxicita tripletu v obou zmiňovaných studiích nebyla kombinacemi s překrývajícími se nežádoucími účinky potencovaná, týkala se hlavně hypertenze (grade ≥ 3), elevace jaterních enzymů a hematotoxicity.

STUDIE PEACE-1: Kombinace ADT + docetaxel + abirateron (+ prednison)

Randomizovaná studie fáze III, která hodnotila zavedení abirateron acetátu + prednisonu + ADT + docetaxel (75 mg/m^2 à 3 týdny, 6 cyklů). Randomizováno bylo 710 pacientů s mCSPC se synchronními metastázami. Kombinační triplet vedl k 25% redukci rizika úmrtí (poměr rizika úmrtí – HR 0,75; 95% interval spolehlivosti – CI, 0,59–0,95). V analýze podskupin se stratifikací dle nádorového objemu byl signifikantní přínos tripletové léčby pouze v podskupině pacientů s velkým nádorovým objemem definovaným jako ≥ 4 kostní metastázy ± vzdálené uzlinové postižení (HR 0,72; 95 % CI 0,55–0,95) s celkovým přežitím 5,1 roku oproti 3,5 roku. U podskupiny pacientů s nízkým nádorovým objemem jsou výsledky zatím neprůkazné (HR 0,83; 95 % CI 0,5–1,39). Čas do vzniku CRPC byl u tripletové léčby signifikantně prodloužený, přestože 81 % pacientů v léčebném rameni ADT + docetaxel sekvenčně dostalo ADT + ARTA.

STUDIE ARASENS: Kombinace ADT + docetaxel + darolutamid

Randomizovaná studie fáze III, do které bylo randomizováno 1 306 pacientů s mCSPC (86 % se synchronními metastázami při de novo onemocnění) k léčbě buď ADT + docetaxel + placebo či ADT + docetaxel + DARO (darolutamid perorálně 600 mg 2× D). Na rozdíl od PEACE-1 všichni pacienti ve studii od počátku dostali ADT + docetaxel jako standard léčby. Iniciální intenzifikovaná léčba tripletem vedla k redukci rizika úmrtí o 32 % (HR 0,68; 95 % CI 0,57–0,8), přestože 76 % pacientů ve srovnávacím rameni bylo po progresi onemocnění do mCRPC léčeno ARTA (sekvenční podání). Medián celkového přežití nebyl dosažen pro tripletové rameno oproti 49 měsícům ramene se SoC. Sekundární cíle studie jako doba do hormonorezistence, progrese bolesti a symptomy/události spojené s kostními metastázami, prokázaly statisticky významný benefit u tripletového léčebného ramene. V analýze podskupin mCSPC pacientů se synchronními a metachronními metastázami byl dosažen srovnatelný efekt na celkové přežití.

STUDIE ENZAMET: Kombinace ADT + enzalutamid ± docetaxel

Randomizovaná, otevřená studie fáze III ENZAMET hodnotila efekt přidání enzalutamidu (160 mg/den) k ADT. V kontrolním rameni byl s ADT podáván nesteroidní antiandrogen bicalutamid, nilutamid nebo flutamid dle uvážení studijního lékaře. Značný podíl nemocných byl léčen i chemoterapií – šest cyklů docetaxelu bylo podána u 159 z 243 pacientů

(65 %) ve skupině s enzalutamidem a 181 z 238 (76 %) ve skupině se standardní péčí.

Léčba probíhala do progrese či do netolerovatelné toxicity. Léčba ADT byla možná do 12 týdnů před randomizací a maximálně do 24 měsíců v adjuvanci. Část pacientů v obou ramenech byla léčena i docetaxelem (v dávce 75 mg/m² intravenózně jednou za 3 týdny, max. 6 cyklů – z toho 2 cykly byly možné před randomizací do studie, dle rozhodnutí studijního lékaře). Chemoterapie byla u těchto pacientů podávána současně s enzalutamidem. Randomizováno k léčbě bylo celkem 1 125 mužů. Do studie mohli být zařazováni pacienti ze všech prognostických skupin – tj. synchronní i metachronní onemocnění, nemoc s velkým či malým objemem. Medián celkového přežití nebyl dosažen ani v jedné skupině (HR 0,70; 95 % CI 0,58 až 0,84; p = 0,001) s celkovým 5letým přežitím ve skupině s enzalutamidem 67 % a kontrolní skupině 57 %.

Z nežádoucích účinků byla v enzalutamidové skupině častější únava, hypertenze a epileptické záchvaty (7 pacientů versus žádný). Léčba enzalutamidem s i bez přidání chemoterapie vedla ke statisticky významné a dlouhodobé kontrole onemocnění napříč všemi prognostickými skupinami. Celkové přežití bylo statisticky významně vyšší u ramene s enzalutamidem u většiny prognostických skupin pacientů s mCSPC i přestože většina pacientů léčených v kontrolním rameni po konverzi do kastračně rezistentního onemocnění obdržela sekvenčně ARTA. Celkové přežití u podskupiny pacientů se synchronními metastázami, kteří byli konkomitantně léčeni kombinací docetaxel + ADT + enzalutamid bylo v souladu s celkovými výsledky studie (HR 0,73; 95 % CI 0,55 až 0,90). U pacientů s metachronními metastázami výsledky studie neprokazují zvýšení celkového přežití, vzhledem k malé podskupině pacientů a omezenému množství relevantních dat. V souhrnu celkové přežití v jednotlivých prognostických skupinách v podskupině s léčbou tripletem kopírují výsledky studií ARASENS a PEACE-1.

Průlomové výsledky studií PEACE-1, ARASENS a ENZAMET (23) změnily paradigma léčby u pacientů v dobrém klinickém stavu, s vysoce objemovým onemocněním a synchronními metastázami. Přehled studií s tripletem léčby uvádí Tab. 1. níže.

Oligometastatické onemocnění

Oligometastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty je podtypem mCSPC s lepší prognózou. Definice oligometastatického onemocnění je problematická. Oligometastatické onemocnění se nejčastěji definuje jako postižení ≤ 3–5 kostních metastáz ± uzlinové postižení. Studie CHAARTED mCSPC onemocnění rozděluje na nemoc s velkým objemem (≥ 4 kostní metastázy včetně ≥ 1 mimo páteř či míšní či viscerální metastázy) a malým objemem. V léčbě se uplatňuje celá řada modalit od lokální terapie: od MDT (metastasis-directed therapy) po systémovou terapii či kombinace. Léčebné možnosti jsou široké a individuální.

V rámci klinických hodnocení probíhá jak hodnocení léčebného efektu různých kombinací, tak výzkum s cílem identifikace biomarkerů, které by odlišily oligometastatické onemocnění od polymetastatického. Zkoumají se biomarkery zachytitelné v tekuté biopsii jako cirkulující nádorové buňky, volná cirkulující DNA a RNA, mikroRNA (18, 24, 25, 26, 27).

Závěr

V posledních letech dochází k zásadním změnám v léčbě mCSPC, které se odráží ve změnách mezinárodních i českých doporučení. Výsledky řady studií již v minulosti ukázaly, že kombinace ADT a docetaxelu či kombinace ADT a ARTA může nejen výrazně prodloužit přežití pacientů s mCSPC, ale také oddálit nástup kastračně rezistentní fáze onemocnění.

Intenzifikovaná iniciální terapie trojkombinací ADT + docetaxel + ARTA se zdá být na základě výsledků několika recentních studií potenciálním novým standardem léčby první linie. Je vhodná zejména pro pacienty v dobrém výkonnostním stavu, s velkým nádorovým objemem a se synchronními metastázami. U této podskupiny metastatických pacientů vykazuje léčba tripletem výrazně lepší výsledky než duální terapie ADT + docetaxel.

Volba iniciální terapie mCSPC není zatím podpořena identifikací molekulárního biomarkeru a odvíjí se od iniciální diagnózy onemocnění (relabující onemocnění či záchyt onemocnění de novo), rozsahu postižení, klinického stavu pacienta a jeho komorbidit).

Tab. 1. *Přehled klinických studií s tripletem léčby u mCSPC převzato z (19)*

	ARASENS	PEACE-1	ENZAMET
Počet pts	1 306	1 173	1 125
Léčebná ramena	ADT + DOCE + DARO x ADT + DOCE	SoC vs. SoC + AAP (SoC s DOCE 710 pts)	ADT + ENZA x ADT + NSAA
Synchronní mts	86,10 %	100 %	61 %
Primární cíl studie	OS	rPFS a OS	OS
Výsledek pro primární cíl studie	OS: HR 0,68 (0,57–0,80), p < 0,001	rPFS HR: 0,50 (0,40–0,62), p < 0,0001 OS: HR 0,75 (0,59–0,95), p = 0,017	OS: HR 0,67 (0,52–0,86), p = 0,002
Výsledky pro sekundární cíle studie	Doba do hormonorezistence: HR 0,36 (0,30–0,42), p < 0,0001	Doba do hormonorezistence: HR 0,38, 95% CI; 0,31–0,47; p < 0,0001 Specifické přežití: HR 0,69; 95% CI 0,53–0,90; p = 0,0062	PFS; HR 0,40 (0,33–0,49), p < 0,001
Onemocnění s velkým objemem	OS HR: 0,68 (0,57–0,82)	OS: HR 0,72 (0,55–0,95), p = 0,019	NA
Onemocnění s malým objemem	OS HR: 0,68 (0,41–1,13)	OS: HR 0,83 (0,50–1,38), p = 0,66	NA
Toxicita stupně ≥ 3	febrilní neutropenie 7,8 % vs. 7,4 %; hypertenze 6,4 % vs. 3,2 %; elevace jaterních enzymů 5,4 % vs. 2,8 %	febrilní neutropenie 5 % při léčbě docetaxelem; hypertenze 22 % u AAP vs. 13 % u SoC; hepatotoxicita 6 % u AAP vs. 1 % u SoC	65 % pacientů dokončilo 6 cyklů enzalutamid + docetaxel; neuropatie stupně > u 9 % pacientů s docetaxelem oproti 2 % bez docetaxelu

ADT – androgendeprivační léčba, DARO – darolutamid, DOCE – docetaxel, ENZA – enzalutamid, NSAA – nesteroidní antiandrogen, OS – celkové přežití, rPFS – doba do radiologické progrese, SoC – standardní léčba

LITERATURA

1. Preisser F, Chun KH, Banek S, et al. Management and treatment options for patients with de novo and recurrent hormone-sensitive oligometastatic prostate cancer. Prostate International [Internet]. 2021;9(3):113-118 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1016/j.prnil.2020.12.003.
2. Sutera P, Eecken van Der K, Kishan AU, et al. Definitions of disease burden across the spectrum of metastatic castration-sensitive prostate cancer: comparison by disease outcomes and genomics. Prostate Cancer and Prostatic Diseases [Internet]. 2022;25(4):713-719 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1038/s41391-021-00484-4.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians [Internet]. 2021;71(3):209-249 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.3322/caac.21660.
4. Siegel DA, O'Neil ME, Richards TB, et al. Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity – United States, 2001–2017. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. 2020;10-16;69(41):1473-1480 [cit. 2023-09-03]. Available from: doi:10.15585/mmwr.mm6941a1.
5. Vale CL, Fisher DJ, Godolphin PJ, et al. Which patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer benefit from docetaxel: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials. The Lancet Oncology [Internet]. 2023;24(7):783-797 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1016/S1470-2045(23)00230-9.
6. Francini E, Gray GP, Xie W, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). The Prostate [Internet]. 2018;78(12):889-895 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1002/pros.23645.
7. Kyriakopoulos ChE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2018;04-10,36(11): 1080-1087 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1200/JCO.2017.75.3657.
8. Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. New England Journal of Medicine [Internet]. 20171;-07-27, 377(4): 352-360 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1704174.
9. James ND, Bono de JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. New England Journal of Medicine [Internet]. 2017;07-27, 377(4):338-351. [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1702900.
10. Modrá kniha České onkologické společnosti [Internet]. 29. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2023 [cit. 2023-09-02]. Available from: https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/.
11. Astellas Pharma EuropeE B.V. Xtandi product information. 21. 6 2013. Availeble from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_cs.pdf.
12. Wenzel M, Nocera L, CollÀ Ruvolo C, et al. Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs. apalutamide vs. enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. Prostate Cancer and Prostatic Diseases [Internet]. 2022;25(2):139-148 [cit. 2023-09-05]. Available from: doi:10.1038/s41391-021-00395-4.
13. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. New England Journal of Medicine [Internet]. 2019;07-04:381(1):13-24 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1903307.
14. Bayer AG. Nubeqa product information. 27. 3. 2020. Available from: https://www.bayer.com/sites/default/files/Nubeqa%20-%20SPC%20-%2027.2.2023.pdf.
15. Sweeney Ch, Chen YH, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2014;06-20:32(18_suppl):LBA2-LBA2 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1200/jco.2014.32.18_suppl.lba2.
16. Parker CE, Castro K, Fizazi A, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. 2020;31(9):1119-1134 [cit. 2023-09-02]. Availeble from: doi:10.1016/j.annonc.2020.06.011.
17. Feyerabend S, Saad F, Li T, et al. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. European Journal of Cancer [Internet]. 2018;103:78-87 [cit. 2023-09-02]. Available from doi:10.1016/j.ejca.2018.08.010.
18. Parker ChC, James ND, Brawley ChD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet [Internet]. 2018;392(10162):2353-2366 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(18)32486-3.
19. Mittal A, Sridhar SS, Ong M, et al. Triplet Therapy in Metastatic Castrate Sensitive Prostate Cancer (mCSPC) – A Potential New Standard of Care. Current Oncology [Internet]. 2023;30(4):4365-4378 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.3390/curroncol30040332.
20. Davis ID, Martin EJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. New England Journal of Medicine [Internet]. 2019;07-11:381(2):121-131 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1903835.
21. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. The Lancet [Internet]. 2022;399(10336):1695-1707 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(22)00367-1.
22. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. New England Journal of Medicine [Internet]. 2022;03-24:386(12):1132-1142 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1056/NEJMoa2119115.
23. Sweeney ChJ, Martin AJ, Stockler MR, et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology [Internet]. 2023;24(4):323-334 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1016/S1470-2045(23)00063-3.
24. Abdel-Aty H, James ND. The role of radiotherapy in oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer. Current Opinion in Urology [Internet]. 2022;32(3):277-282 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1097/MOU.0000000000000980.
25. Deek MP, Eecken van Der K, Sutera P, et al. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2022;10-10:40(29):3377-3382 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1200/JCO.22.00644.
26. Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer. JAMA Oncology [Internet]. 2020;05-01:6(5) [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1001/jamaoncol.2020.0147.
27. Dai B, Zhang J, Wang H, et al. 618MO Local therapy to the primary tumour for newly diagnosed, oligo-metastatic prostate cancer: A prospective randomized, phase II, open-label trial. Annals of Oncology [Internet]. 2020;31 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1016/j.annonc.2020.08.877.

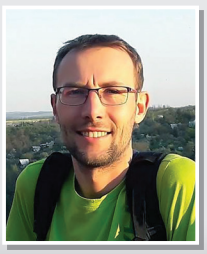
NOVĚ:
videokazuistiky

RWE a metastatický karcinom prostaty: kazuistika pacienta
MUDr. Miroslav Hodek, Ph.D.





RWE a metastatický karcinom prostaty: kazuistika pacienta
MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.





https://doi.org/10.36290/xon.2023.064

Lonsurf + bevacizumab: nový standard léčby 3. linie metastatického kolorektálního karcinomu

Tomáš Svoboda
Onkologická a radioterapeutická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

Část pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem v dobrém výkonnostním stavu může být léčena více liniemi systémové léčby. Podle všech mezinárodních i našich doporučení jsou dlouhodobě zavedeným základem 1. a 2. linie režimy založené na fluoropyrimidinu v kombinaci s oxaliplatinou nebo irinotecanem (u nejrizikovějších s oběma preparáty) a cílenou léčbou antiangiogenní, resp. antiEGFR podle stavu RAS a BRAF. V další, 3. linii lze v dnešní době použít multikinázový inhibitor regorafenib, fluoropyrimidin a u selektované populace monoterapii antiEGFR, do popředí se však dostává jeden z novějších preparátů trifluridin/tipiracil (FTD/TPI) podávaný samostatně a na základě posledních výsledků studie SUNLIGHT především v jeho kombinaci s bevacizumabem a dosahující nejlepších dat v počtu odpovědí a přežití.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, fluoropyrimidin, oxaliplatina, irinotecan, antiEGFR léky, trifluridin/tipiracil, bevacizumab.

Lonsurf plus bevacizumab: A new standard in the third-line treatment of metastatic colorectal carcinoma

Some patients still in a good performance status are able to undergo more lines of systemic treatment for metastatic colorectal cancer. Chemotherapy regimens based on fluoropyrimidine in combination with oxaliplatin or irinotecan (in highest risk group with both of them) and targeted treatment of antiangiogenic or antiEGFR drugs according to the RAS a BRAF status are long-term the choice of first and second line treatment reflected in all international and our guideline reccommendations. Multikinase inhibitor regorafenib, fluoropyrimidine or in selected population antiEGFR monotherapy can be used in the next third line of treatment today. However, trifluridin-tipiracil (FTD-TPI) as one of the newest drugs alone or primarily in combination with bevacizumab based on the latest results of SUNLIGHT study is going in the foreground reaching the best response rate and survival.

Key words: colorectal cancer, fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan, antiEGFR drugs, trifluridin/tipiracil, bevacizumab.

Úvod

Kolorektální karcinom u nás stále představuje velký socioekonomický problém. Přestože incidence začala nejspíše vlivem screeningu a zdravějšího životního stylu trochu klesat (podle posledních dat pod 7 200/rok, www.svod.cz) (6), část pacientů (cca 22 %) je diagnostikována již se synchronními metastázami a při narůstající prevalenci další velká část zrelabuje. Kurativní přístup chirurga dominuje v primární léčbě nepokročilých nádorů. Celková mortalita však klesá pomaleji, což naopak souvisí se stále omezenými možnostmi terapeutickými ve stadiu generalizace s limitovanou odpovědí a přežitím. Každé z postupně zaváděných nových léčiv do 1. a 2. linie (oxaliplatina a irinotecan), pak na základě testování mutací a lokalizace tumoru antiangiogenní léčba bevacizumabem (event. afliberceptem) či blokátory EGFR cetuximabem či panitumumabem, při zjištění mutace V600e genu BRAF i kombinace cetuximabu s encorafenibem. U poměrně malé podskupiny pacientů s nádory MSI-H se aktuálně do popředí tlačí imunoterapie nivolumab s ipilimumabem, resp. pembrolizumab s vysokým počtem dosažených remisí) vedly ke zlepšení výsledků, stále však nedosahujeme kompletního vyléčení a s celkovým efektem nemůžeme být spokojeni. Zvláště u mladších pacientů dlouhodobě v dobrém celkovém stavu je vhodné indikovat třetí nebo i vyšší linii, možnosti systémové léčby jsou však velmi omezené. Představují především opětovné podání fluoropyrimidinu, monoterapii antiEGFR, nověji jsou pak standardně využívány multikinázový inhibitor regorafenib nebo trifluridin/tipiracil. Běžný algoritmus léčby ukazuje Obr. 1. Účinnost však bohužel odpo-



MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
SVOBODAT@fnplzen.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):342-345
Článek přijat redakcí: 12. 9. 2023
Článek přijat k publikaci: 13. 10. 2023



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

vídá pozdní linii zařazení a jakékoliv zlepšení by vedlo k naplnění očekávání. To přinesly až nově publikované závěry studie SUNLIGHT (9).

Charakteristika studie

Do studie SUNLIGHT (Obr. 2) byli zařazováni nemocní předléčení standardně maximálně 2 liniemi chemoterapie fluoropyrimidinovým režimem s oxaliplatinou či irinotecanem doplněným podle (ne)přítomnosti mutace RAS a BRAF o cílenou antiEGFR či antiVEGF léčbu. Po selhání tohoto postupu jsou u refrakterního onemocnění další možnosti poměrně omezené. Na základě studie RECOURSE byl potvrzen benefit spojený s trifluridin/tipiracilem. Nadále však zůstává platná myšlenka na kontinuální pokračování blokády angiogeneze, kdy princip bevacizumab po bevacizumabu byl nahrazen změnou na aflibercept po bevacizumabu s logickým využitím podobného efektu regorafenibu v linii následující. Při srovnatelné účinnosti trifluridin/tipiracilu samostatného v této fázi léčby tak byla uvedená studie při rozdělení 1 : 1 zaměřena na zjištění, event. přínosu přidání bevacizumabu.

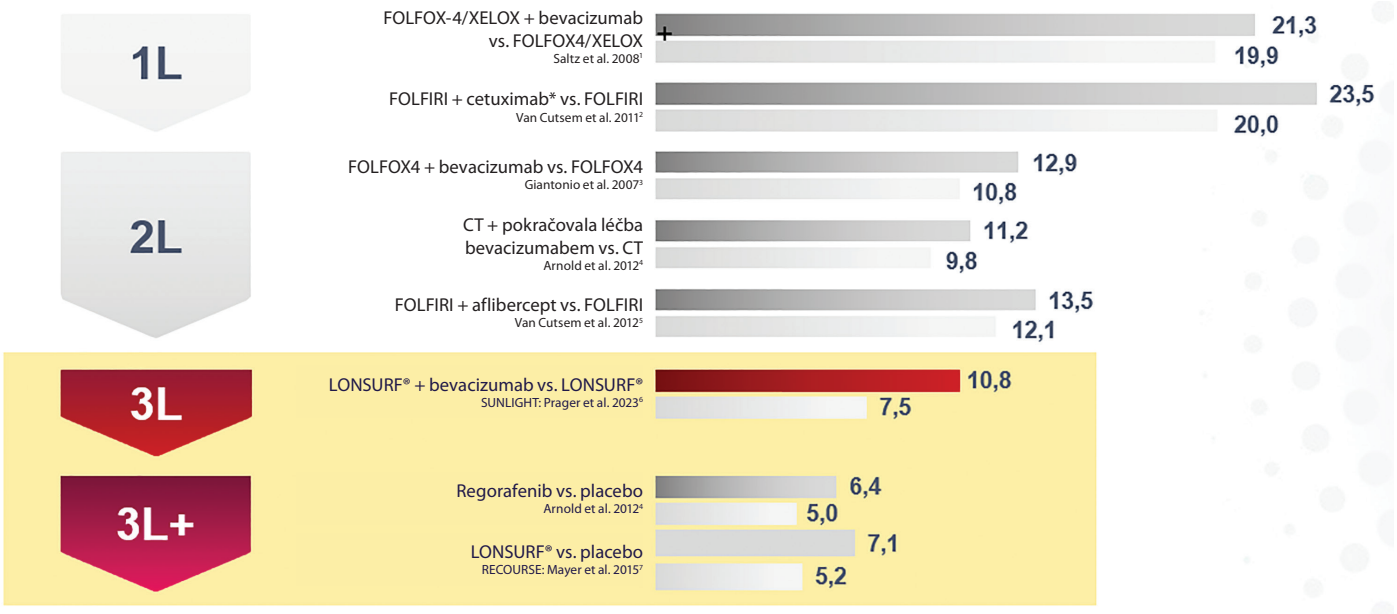
V 87 centrech 13 zemí Evropy a Ameriky bylo zařazeno 659 pacientů, do ramene kombinovaného i FTD/TPI monoterapie pak randomizováno shodně po 246 nemocných. Ve všech směrech byla ramena výborně vyvážena a pouze 4,5 % ve skupině s kombinací a 6,1 % pacientů na monoterapii absolvovalo pouze 1 předchozí linii léčby tripletem, resp. jen 2,6 % z nich bylo léčeno v pozdější než třetí linii. Medián doby sledování činil v době zveřejnění výsledků asi 14 měsíců.

Byl jednoznačně potvrzen benefit kombinované léčby s prodloužením mediánu OS (10,8 vs. 7,5 měsíce u monoterapie, HR 0,61, p < 0,001), a 5,6 vs. 2,4 měsíce v parametru PFS (HR 0,44, p < 0,001), potvrzený ve všech sledovaných podskupinách bez ohledu na věk, pohlaví, lokalizaci primárního nádoru, počtu metastaticky postižených orgánů, stavu RAS i očekávanou prognózu nebo použití antiangiogenní léčby v předchozí době. Přitom nebyly významnější rozdíly v tolerabilitě, kdy nežádoucí účinky stupně 3 a vyšší byly reportovány u 72,4 %, resp. 69,5 % pacientů a měly podobu hlavně hypertenze, nevolnosti a neutropenie včetně febrilní, z toho závažných u 24,8 % při kombinované léčbě a 31,3 % při monoterapii. Léčbu pro komplikace bylo třeba ukončit ve 12,6 % případů, shodně v obou ramenou. Došlo rovněž k prodloužení mediánu do zhoršení celkového stavu z ECOG 0 nebo 1 na ECOG 2 a horší z 6,3 na 9,3 měsíce u kombinovaného postupu.

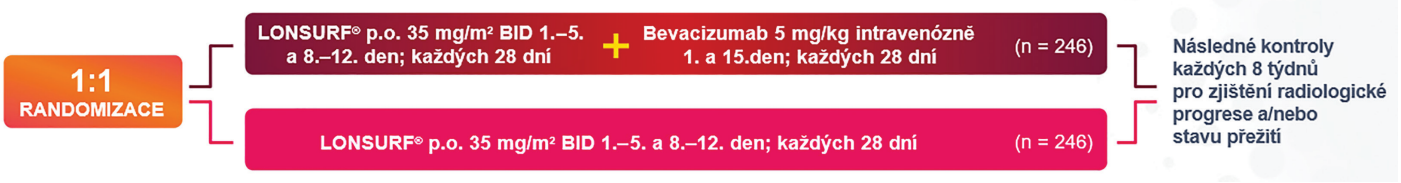
Diskuze

S narůstajícím počtem léčebných linií klesá jejich účinnost, navíc dochází ke zhoršování tolerance a celkového stavu pacientů. Značná část z nich tak již k léčbě indikována nebude, a pokud bude schopna léčbu ještě podstoupit, musí tato být dobře tolerována. Je možná reintrodukce režimu dubletu z linií iniciálních, pro jejich značnou toxicitu je však standardní postup založen na využití trifluridin/tipiracilu nebo regorafenibu. Již monoterapie prvním z uvedených je na základě nepřímého srovnání výsledků výhodnější pro delší přežití a nižší toxicitu. Ke zhoršení tolerance nedochází ani při jeho doplnění o bevacizumab, o jehož dobré míře bezpečnosti jsme naší klinickou praxí přesvědčeni, takže přínos této kombinace ve výše uvedené studii SUNLIGHT je o to cennější. Při srovnání výsledků registračních studií činí mediány celkového přežití (mOS) 6,4 měsíce pro regorafenib vs. 7,1 měsíce pro FTD/TPI samostatný a dokonce 10,8 měsíce v případě

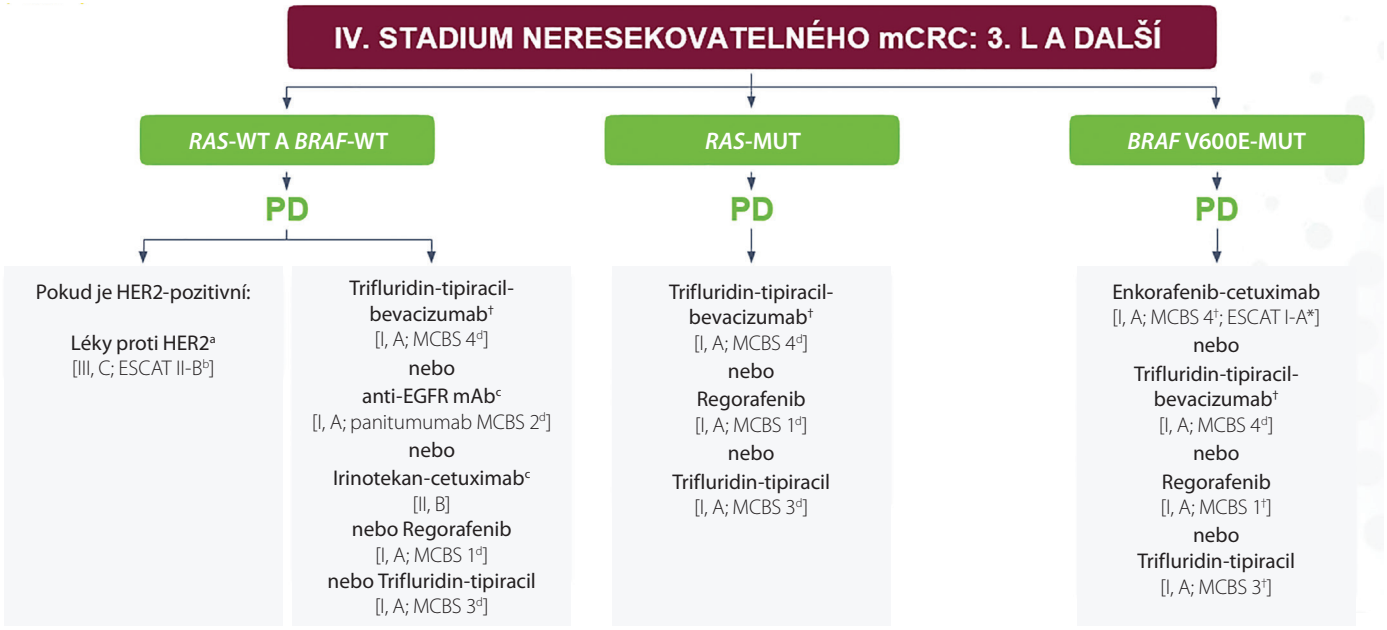
Obr. 1. *Schéma léčby metastatického kolorektálního karcinomu v jednotlivých liniích a mediány OS dosahované v registračních studiích*



Obr. 2. *Design studie SUNLIGHT a dávkování léčiv (1–7)*



Obr. 3. *Aktuální ESMO doporučení včetně síly důkazů a hodnocení přínosu pro pacienty (MCBS) ve třetí linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu (8)*



jeho kombinace s bevacizumabem (nutno podotknout, že v rameni s monoterapií FTD/TPI bylo dosaženo přežití 7,5 měsíce, což zcela koreluje s předchozí studií monoterapie). Tento postup rovněž potvrzuje dřívější poznatky o vhodnosti dlouhodobé nebo trvalé antiangiogenní léčby, navíc lze u RAS a BRAF WT nádorů nejspíše uvažovat i o kombinaci s anti EGFR léčivy, jak naznačuje např. studie VELO. Bude však nutno lépe určit skupinu s vyšším benefitem a stále ještě přijatelným profilem toxicity, která bude bezpochyby vyšší.

Výsledky kombinované léčby však přinesly mnohem více – proti všem předpokladům totiž deklarují hodnoty celkového přežití na úrovni režimů druhé, tedy dřívější linie. Zdá se tedy, že by trifluridin/tipiracil mohl výhledově dokonce nahradit klasický fluoropyrimidin.

V rozhodování o optimálním léčebném postupu a režimu systémové léčby metastatického kolorektálního karcinomu stran primárního přístupu, tak i o možnostech rechallenge nebo použití FTD/TPI nebo regorafenibu nám mohou pomoci metody precizní medicíny. Např. test IndiTreat mCRC Extend a Explore dokáže identifikovat pacienty vhodnější k podávání FTD/TPI než k regorafenibu.

I nadále platí, že je vhodné nádorovým onemocněním předcházet, než nutně hledat léčbu jejich pozdních stadií. V případě kolorektálního karcinomu je k dispozici již dnes poměrně efektivní screening a zkoušeny jsou nově testy na metylaci DNA ve stolici schopné rovněž detekovat GI malignitu již v I. stadiu onemocnění.

Závěr

Výsledky studie SUNLIGHT ukázaly, že u pacientů v dobrém celkovém stavu je kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem ve 3. linii po standardním předléčení metastatického kolorektálního karcinomu spojena s lepšími výsledky než standardní terapie. Dosaženo je při ní delšího mediánu přežití, aniž by tato skutečnost byla spojena se zvýšením rizika výskytu závažných nežádoucích účinků. Takto léčení pacienti si navíc mnohem déle udrželi lepší kvalitu života a byli tak schopni se více věnovat obvyklým aktivitám. Benefit této léčby rovněž nebyl závislý na žádném ze sledovaných a v praxi používaných parametrů, které definují typ léčby zejména v prvních dvou liniích.

Jde tedy o další potvrzení vhodnosti principu prakticky trvalé blokády angiogeneze (opakovaně propagované např. prof. Grotheym i v ČR), když doposud ani bevacizumab neměl pro 3. linii dostatek přesvědčivých dat, především u populace s RAS mutovanými nádory, jichž bylo ve studii SUNLIGHT více než dvě třetiny. Dosažené výsledky jsou prozatím asi nejlepší, jaké máme v této fázi onemocnění doloženy. Přínos bevacizumabu je u těchto nemocných – již refrakterních k předchozí léčbě – nejspíše dokonce vyšší, než jakého je jeho přidáním dosahováno v linii první.

Na uvedené skutečnosti tak samozřejmě zareagovala nejvýznamnější léčebná doporučení typu NCCN nebo ESMO (Obr. 3). Za zmínku stojí zejména skutečnost, že zmiňovaná kombinace bevacizumab + FTD/TPI má účinnost podloženou validními daty. Z hlediska přínosu pro pacienta a klinickou praxi je kombinace hodnocena lépe než monoterapie trifluridin/tipiracilem a nesrovnatelně lépe než podání regorafenibu (MCBS 4 vs. pouze 1).

Jelikož naše Modrá kniha je od těchto světových guidelines odvozována, kombinovaný režim trifluridin/tipiracil s bevacizumabem by měl být preferovanou volbou léčby 3. linie pro většinu nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem.

LITERATURA

1. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2008;26(12):2013-2019. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930.

2. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol. 2011;29(15):2011-2019. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5091. Epub 2011 Apr 18. PMID: 21502544.

Další literatura u autora a na www.onkologiecs.cz

https://doi.org/10.36290/xon.2023.065

Opioidní léčba onkologicky nemocných v roce 2023

Michal Kouba
Klinika paliativní medicíny, 1. LF UK a VFN, Praha
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Opioidy jsou základem léčby středně silné (4–7/10 na numerické škále) a silné bolesti (nad 7/10) spojené s onkologickým onemocněním. U většiny pacientů vedou ke znatelné a uspokojivé úlevě rychle, část pacientů však vyžaduje pečlivé hledání optimálního režimu. Na straně lékaře je nutná znalost této lékové skupiny, zkušenost, trpělivost a komunikační schopnosti. V přehledovém článku je na základě aktuální literatury popsáno vnímání opioidní léčby odbornou i laickou veřejností, shrnuta etická východiska. Spolu s přehledem dostupných opioidů a jejich antagonistů jsou zmíněny nejčastější klinické scénáře, shrnuty nežádoucí účinky a připojeny tipy z praxe.

Klíčová slova: opioidy, nádorová bolest, opiátová epidemie, paliativní péče.

Opioid treatment of cancer patients in 2023

Opioids are the mainstay of treatment for moderate (4–7/10 on a numerical scale) and severe (above 7/10) cancer-related pain. In most patients, they rapidly lead to noticeable and satisfactory relief; however, in a proportion of patients, a thorough search for the optimal regimen is required. As for the doctor, knowledge of this particular drug class, experience, patience, and communicative skills are all required. Based on the current literature, the review article describes the perception of opioid treatment by both professionals and lay people and summarizes ethical considerations. In addition to an overview of available opioids and their antagonists, the most common clinical scenarios are presented, adverse effects are summarized, and tips from practice are included.

Key words: opioids, cancer-related pain, opioid epidemic, palliative care.

Místo opioidů v léčbě nádorové bolesti

Bolest je komplexní fenomén, její ovlivnění vyžaduje syntézu znalostí z více medicínských oborů a někdy také rozhled mimo biomedicínu. Poznatky o neurobiologii bolesti, neurotransmiterech, subjektivním vnímání a možnostech farmakologického i nefarmakologického ovlivnění se rozšiřují. Opioidy zůstávají nadále nejúčinnějšími léky v terapii nádorové bolesti. Za posledních deset let ale v této oblasti přibylo jen minimum nových léků a omezený je také výhled do budoucna (1). Stěžejní roli opioidů v léčbě nádorové bolesti jednoznačně ilustrují recentní souhrnné články (2, 3, 4, 5) i doporučení respektovaných odborných společností (6, 7). Podáváme-li je poučeně, téměř neexistuje kontraindikace podání silných opioidů na nádorovou bolest.

Na druhé straně opioidy nejsou v této indikaci všelékem. Bolest onkologických pacientů má téměř vždy komplexní charakter, může být způsobena nejen přímo nádorem, ale také toxicitou léčby či komorbiditami onkologického pacienta, velmi častá je úzkost či deprese v rámci existenciálního utrpení. Právě onkologičtí pacienti trpívají totální bolestí – celkovou bolestí zasahující fyzickou, psychickou, sociální a spirituální oblast. Myslet na tento hospicový koncept (8, 9) se osvědčuje i v kurativní léčbě onkologických pacientů, může nám to pomoci nacházet jiná řešení než eskalaci dávky opioidu a také pokorně uznat, že ne každou bolest dokážeme uspokojivě ztlumit farmaky. Trpělivý lidský kontakt v přiměřeném čase a přijetí pacientových emocí v situaci, která nemá snadné řešení, mohou otevřít cestu k účinnému léčení bolesti za použití dalších možností (3):

- neopiátová analgetika a koanalgetika ze skupin antidepresiv, antikonvulziv, steroidů
- využití ketaminu (10), kanabinoidů (11), psychedelik (12)
- invazivní procedury (intrathekální a epidurální analgezie, anestetické bloky plexů a lýzy nervových pletení, neurochirurgické výkony na míše a mozku) a procedury stimulující periferní nervy, míchu i mozek (13)
- radioterapie (analgetické paliativní ozáření nádorové masy, využití gama nože v lokalizovaném ozáření nervových struktur v mozku (14))
- fyzioterapie

MUDr. Michal Kouba
Klinika paliativní medicíny 1. LF UK a VFN, Praha, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha
michal.kouba@uhkt.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):346-352
Článek přijat redakcí: 2. 10. 2023
Článek přijat k publikaci: 22. 11. 2023

Bolest udeří bez varování



Opioid, který pomáhá vašim pacientům, když jsou nejvíce zranitelní.

Se snadnou titrací minimální účinné dávky.
I pro pacienty už od 1 roku.

Zkrácená informace o přípravku Morfin sulfát Ardez 20 mg/ml perorální kapky, roztok SLOŽENÍ: morphini sulfas pentahydricus 20 mg v 1 ml roztoku. Jedna kapka odpovídá morphini sulfas pentahydricus 1,25 mg. **LÉKOVÁ FORMA:** Perorální kapky, roztok. **INDIKACE:** Silná bolest a bolest nereagující na slabší analgetika. Přípravek je indikován u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců (od 1 roku). **DÁVKOVÁNÍ:** Dávka závisí na individuálním stavu bolesti a počítá se na základě jednotlivé dávky 0,2 až 0,3 mg morfin sulfátu/kg tělesné hmotnosti. Přípravek není určen k dlouhodobé léčbě. Náhlé přerušení podávání opioidů může vést ke vzniku abstinenčního syndromu. **KONTRAINDIKACE:** hypersenzitivita na obsažené látky, akutní intoxikace alkoholem, agitovanost po požití alkoholu nebo hypnotik, paralytický ileus, náhlá příhoda břišní, akutní poruchy jater (hepatitida, jaterní porfyrie), poranění hlavy a stavy se zvýšeným intrakraniálním tlakem, astmatické záchvaty, akutní a těžká bronchiální obstrukce, respirační nedostatečnost nebo respirační deprese, terapie inhibitory monoaminooxidázy (IMAO), těhotenství a kojení. **UPOZORNĚNÍ:** Přípravek má být používán s opatrností u pacientů: s obstrukčními respiračními poruchami, sníženou respirační rezervou, s cor pulmonale, s nitrolební hypertenzí, pokud nejsou napojeni na umělou plicní ventilaci, s hypotenzí při hypovolémii, s poruchami vědomí, se známou závislostí na opioidech. **INTERAKCE:** Současné podávání trankvilizérů, anestetik, hypnotik, sedativ, tricyklických antidepresiv, fenothiazinů nebo alkoholu zvyšuje tlumivý účinek morfinu na CNS, spojený s útlumem dechového centra. Anticholinergní léčiva mohou zvýšit anticholinergní vedlejší účinky opioidů. Morfin může zvýšit účinek svalových relaxancií a antihypertenziv. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Morfin nesmí být používán během těhotenství. Použití morfinu během porodu se nedoporučuje kvůli riziku respirační deprese u novorozence. Užívání během kojení se nedoporučuje, morfin se vylučuje do mateřského mléka. **HLAVNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Změny nálady (euforie, dysforie), změny aktivity (sedace, zvýšená aktivita, agitovanost), nespavost, změny kognitivních a smyslových funkcí (poruchy myšlení, změněná schopnost chápání, halucinace, zmatek). Závratě, bolest hlavy, mióza, nauzea, zvracení (zejména na začátku terapie), obstipace, anorexie, dyspepsie a změny chuti. Pocení, reakce z přecitlivělosti. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** ARDEZ Pharma, spol. s r.o., V Borovičkách 278, 252 26 Kosoř, Česká republika. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 65/407/19-C **POSLEDNÍ REVIZE SPC:** 09/10/2020 **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Tento propagační materiál je určen výhradně pro odborníky, kteří mohou předepisovat či vydávat Rx přípravky.**

Před předepsáním přípravku se prosím seznamte s úplným zněním platného Souhrnu údajů o přípravku (SPC).

ARDEZ

KONTAKTNÍ INFORMACE: ARDEZ Pharma, spol. s r.o., Popovova 948/1, 143 00 Praha 4, E-mail: info@ardez.cz, Tel: +420 220 400 391

- využití komplementárních metod, někdy označovaných v zahraničí jako integrativní medicína (akupunktura, yoga, hypnóza, muzikoterapie atd.)
- na závěr, pro totální bolest je snad nejdůležitější práce v multidisciplinárním týmu, kdy pacient nachází cestu někdy k sestře, jindy k psychologovi či kaplanovi nebo sociální pracovnici

Mechanismus působení

Opioidy užívané v analgetické indikaci působí, podobně jako endogenní opioidy, na receptory μ, δ, κ , OPRL-1/nociceptinový receptor, které jsou exprimovány v četných tkáních, především v nervovém systému. Oproti endogenním opioidům mají ale protrahované působení. Opioidy na receptorech působí jako neurotransmitery a zabraňují přenosu nociceptivního signálu. Pro žádoucí analgetický účinek opioidů je zásadní presynaptické a postsynaptické působení na μ-receptorech v zadních rozích míšních. Opioidy – s velkým zjednodušením řečeno – blokují ascendentní dráhy bolesti a aktivují descendentní inhibiční dráhy. Genetický polymorfizmus μ-receptoru může vést k různé individuální vnímavosti na bolest (15, 16, 17, 18).

Etické a společenské aspekty ovlivňující klinické použití opioidů

O právu pacienta na úlevu od bolesti se hovoří jako o základním lidském právu (19), jako lékaři o ni usilujeme na základě základních principů (beneficence a non-maleficence), a také z úcty k důstojnosti každého pacienta, především oslabeného – seniora, pacienta s demencí apod. (spravedlnost). Respekt k pacientově představě o léčbě bolesti je další nutnou podmínkou (autonomie). Společenské vnímání opioidů je mezi ostatními lékovými skupinami výjimečné. Z mnoha kontroverzních otázek zde komentujeme indikaci opioidů pro chronickou (často nenádorovou) bolest, problematiku nedostatečné či pozdní opioidové terapie v onkologii v důsledku opiofobie, souvislosti probíhající opioidové epidemie v USA, riziko zneužívání opioidů v onkologii, princip dvojího efektu v terminálních fázích onkologického onemocnění a problematiku odmítání opioidů pacientem.

Indikace opioidů pro chronickou (často nenádorovou) bolest

Zmínka o nenádorové bolesti je nutná i pro onkologickou problematiku. Mnoho let trvající bolest se vyskytuje například u vyléčených onkologických pacientů, kdy souvislost s nádorovým onemocněním a jeho léčbou nemusí být jasná. Dlouhé roky s bolestí ovlivňují kvalitu života, soběstačnost, schopnost naplnit společenské role. Bolest bývá provázená úzkostnou a depresivní symptomatologií. Mnohé z těchto potíží opioidy dávkované ke snížení intenzity bolesti neovlivní a eskalace dávky podle hodnoty na numerické škále bolesti nebývá správnou reakcí. Věta: „Mám bolest 10/10," může vést k tomu, že velkou dávku opioidu dostane nejméně vhodný pacient. Přístup k tomuto typu utrpení musí brát v úvahu všechny aspekty, nejen fyzickou bolest (20). I zde je vhodné uvažovat o jiných možnostech ovlivnění bolesti podobně jako u onkologické totální bolesti. Příliš liberální přístup k indikaci silného opioidu a neuvážené navyšování dávky může vést k letům závislosti se všemi zdravotními a sociálními důsledky. V indikaci nenádorové bolesti tedy opioidy zvažujeme pouze po vyčerpání jiných možností v případě, že bolest narušuje zásadně kvalitu života a benefit převažuje nad riziky. Časně pak hodnotíme, zda nastal požadovaný efekt (21).

Problematika nedostatečné či pozdní opioidové terapie v onkologii (opiofobie na straně lékařů)

Opioidy přinášejí kvalitní život bez nesnesitelné bolesti onkologickým pacientům a zároveň mohou ničit životy, když jsou indikovány špatně nebo zneužívány mimo medicínský kontext. Odtud pramení pochopitelné kontroverze, které ovlivňují praxi lékařů, vedou k mýtům o opioidech, ale také ke zdravé zdrženlivosti pacientů i zdravotníků při jejich indikaci. Fobie z podání opioidů (22) pro jejich riskantní profil (závislost, útlum dýchacího centra, urychlení smrti) mohou vést ke zbytečnému utrpení pacienta se silnou nádorovou bolestí. V kontextu onkologické bolesti, kde zdůrazňujeme právo pacienta na úlevu od bolesti, vzniklo pojmenování bolesti jako pátého vitálního znaku. Pacientem kvantifikovaná intenzita bolesti se stala pilířem pro řízení léčby (vyžadovaným akreditačními systémy) a WHO analgetický žebřík a numerická škála bolesti zajistily přehledný systém lékové reakce na různou intenzitu bolesti. Rozšíření tohoto přístupu do ambulantní péče o pacienty s chronickou (převážně nenádorovou) bolestí však vede k použití nejsilnějších analgetik u nevhodných pacientů a stálo u zrodu opioidové epidemie.

Souvislosti probíhající opioidové epidemie v USA

Opioidovou epidemii v USA (80 000 úmrtí na předávkování opiáty za rok 2021 v USA odstartované benevolentním předepisováním opioidů od 90. let minulého století za významné podpory farmaceutických firem (23)) nelze pominout, protože zpětně ovlivňuje dostupnost opioidů pro onkologické pacienty (zatím v USA) a ovlivňuje doporučení pro užití opioidů. V ČR neprobíhá epidemie úmrtí v souvislosti se zneužíváním opioidů, jejich spotřeby zůstávají mnohonásobně nižší nežli v USA nebo Německu (www.oecd.org/health/opioids.htm) (24). Preskripce opioidů je v ČR nyní velmi liberální a onkologičtí pacienti se k adekvátní analgezii dostávají snadněji než dříve, opiofobie je slabší, e-recept odstranil bariéru receptu s modrým pruhem, není povinností zjišťovat, zda pacient neobdržel opioidy od jiného lékaře, neexistují limity dávkování vázané na určité odbornosti. Tím více je naší zodpovědností, abychom nedopustili podobný vývoj jako v USA.

Riziko zneužívání opioidů v onkologii

Rizikové užívání opiátů se z velké části děje v jiném kontextu než u onkologických pacientů. Malá část z nich však může být riziková pro zneužívání, rozvoj závislosti a nebezpečné nakládání s opioidy – je třeba myslet především na pacienty s anamnézou abúzu a závislosti na alkoholu a lécích, psychiatricky nemocné a ty, kteří se pohybují v sociálním prostředí, kde je zneužívání léků obvyklé (25, 26). U takových pacientů je dobré dodržovat pevná pravidla. Je třeba pečlivě vysvětlit užívání a každou změnu, zvláště se soustředit na vyloučení záměny retardovaných a neretardovaných preparátů a

záměny různých gramáží. S pacientem se domlouváme, že budou opioidy předepisovány jen jedním lékařem, zodpovědnost za hlídání potřeby dalšího receptu je na pacientovi a děje se při plánovaných kontrolách. Na lékaři je poté kontrola, zda žádost o další předpis odpovídá referované spotřebě, dávkování a předepsanému množství.

Princip dvojího efektu v použití opioidů v terminálních fázích onkologického onemocnění

V terminálních stadiích onkologického onemocnění je opioidní léčba spojena s etickým dilematem, zda eskalovat dávku pro nesnesitelnou bolest až na hranici útlumu dechového centra (27). Pomáhá zde sice kontroverzní, ale po mnoha reformulacích přijímaný princip dvojího efektu (28, 29). Za eticky přijatelné zde považujeme takové konání, které splňuje 4 premisy:

1. Akce je dobrá nebo alespoň neutrální (tlumení bolesti takovou akcí je).
2. Zamýšlený je dobrý, ne špatný účinek (záměrem je tlumit bolest, ne tlumit dechové centrum).
3. Dobrého není dosaženo prostřednictvím špatného účinku (bolest tlumíme analgetickým efektem morfinu, ne zkrácením života).
4. Máme dostatečně závažný důvod připustit i nežádoucí špatný účinek (tlumení zničující bolesti je dostatečným důvodem).

Zhodnocení reálné situace ale zůstává obtížné. Zásadní rozlišení zamýšleného záměru a předvídatelného nežádoucího účinku se děje v úvahách v „hlavě" lékaře a zevnímu pozorovateli nemusí být zřejmé. Lékař při stanovení dávky opiátu zvažuje, zda má před sebou pacienta opioid naivního či ne, zda fyzická bolest je opravdu nedostatečně kontrolovaná a zda není indikována paliativní sedace bezpečnějším způsobem, např. midazolamem. Opioidy obecně nezkracují život, jsou-li v analgetické indikaci poučeně a citlivě používány.

Ne vzácně však dochází k jednání, které uvedenému principu odporuje. Používá se někdy nešťastného termínu „divoká eutanázie". Jde o postup, který nemá s eutanázií (usmrcení pacienta lékařem na základě jeho dobrovolné a kompetentní žádosti) nic společného.

K urychlení smrti dochází z několika důvodů:

- různá míra zkušenosti lékaře s dávkováním opiátů v různých kontextech
- zažité postupy nemocničních týmů včetně nesprávného vedení sedace opiátem
- hodnotová rozvaha lékaře pod psychickým tlakem (to je ale velmi obtížné zevně rozpoznat)

Problematika odmítání opioidů pacientem

Práce s pacienty, kteří opioidy i přes jinak neřešitelnou bolest z různých důvodů odmítají, může vést k velké psychologické zátěži pečujících zdravotníků. Vliv mohou mít ve společnosti tradované zvyklosti („morfin je jen pro umírající"), obava ze ztráty kontroly, obava ze závislosti, obava z urychlení smrti, zkušenost s neúspěšně vedenou opioidní léčbou, nedůvěra ve zdravotní systém. Velkou pozornost zde zaslouží pacienti z etnických minorit a z různých kulturních a religiózních prostředí. Některé asijské kultury se snaží bolest dissimulovat, dokud lze, někteří azylanti mají zkušenost se zneužíváním léků politickým systémem, pro některé křesťanské kruhy může být bolest součástí Božího plánu a cestou k uzdravě (30). Pomoci může nenásilná nabídka, respekt k pacientovu tempu, otevřenost, normalizace obav, někdy také léčebný pokus s první dávkou podanou pod lékařským dozorem. Ještě komplikovanější je situace, když podání opioidů odmítá pečující rodina v roli osoby s právem zástupného souhlasu. Zde může pomoci trpělivé ocenění její role a pátrání po důvodech odmítnutí, která mohou souviset s vnitřní motivací příbuzných, obavou ze ztráty, pocity viny apod. (31).

Klinické použití opioidů u onkologických pacientů

Léčbě bolesti v onkologii předchází diagnostika příčiny bolesti, snaha popsat patofyziologii (nociceptorová, neuropatická, smíšená), zařadit podle časového průběhu a tomu přizpůsobit rychlost léčby. Základní rozvahou na počátku je rozhodnout, zda umíme bolest odstranit kauzálně, či se soustředíme na symptomovou úlevu například opioidy nebo zda kauzální a symptomový přístup budeme kombinovat. Volba přístupu a dávkování opioidů bude ovlivněna cílem péče, ke kterému docházíme společně s pacientem a od kterého se odvíjí různá potřeba zachování plného vědomí, mobility (pacient s bolestivou komplikací v kurativní léčbě), či má-li přednost maximální úleva (terminální vyčerpaný pacient). To je třeba doprovodit dostatečnou observací efektu a minimalizací nežádoucích účinků včetně předcházení riziku zneužití opioidů (27). Léčba bolesti vyžaduje pečlivé hodnocení intenzity (verbální, vizuální analogová, numerická škála, dotazníkové nástroje). Intenzita pak určuje adekvátní léčbu chronické bolesti dle WHO žebříku (32). Podrobnosti lze nalézt v učebnicích (32, 33), další odstavce jsou věnovány některým praktickým postupům.

Akutní silná nádorová bolest jako emergentní situace

V případě emergentní silné nádorové bolesti je třeba jednat okamžitě po zhodnocení charakteru, příčiny bolesti a dosavadní medikace (zásadní je zjistit, zda se jedná o pacienta opioid naivního či léčeného silnými opioidy, dobré je ptát se: „Stalo se to už? Co fungovalo?"). Rychle vyloučíme kauzálně řešitelné s nádorem nesouvisející nebo nepřímo související příčiny bolesti (infarkt myokardu, náhlá příhoda břišní) a ihned titrujeme opioid k rychlé úlevě (Tab. 1). Také zhodnocení odpovědi zde musí probíhat rychle a opakovaně až do dosažení úlevy. Po zmírnění bolesti je třeba pátrat po vyvolávající příčině (růst nádoru, poškození tkání růstem, bolest v důsledku léčby, psychické vlivy) (34)

Tab. 1. *Rychlá titrace opioidů pro silnou nádorovou bolest*

Praktickým přístupem pro opioid naivního pacienta se silnou nádorovou bolestí (nad 7/10 na numerické škále) je podání morfinu 0,1 mg/kg a pro pacienty již léčené více než 60 mg morfinu/den podat 10 % denní dávky. Trvá-li po zhodnocení nadále bolest nad 7/10, podáme dvojnásobnou dávku, dojde-li k méně než 50% úlevě, opakujeme stejnou dávku. Postup lze opakovat až k dosažení uspokojivé kontroly bolesti (35).
Jiným praktickým návodem pro opioid naivního pacienta je rychlá kontrola bolesti nitrožilním morfinem. Premedikujeme 10 mg metoklopramidu i. v., dále z natažené směsi morfinu 1 mg/ml (1 amp. à 10 mg v 10 ml FR) podat 1,5 ml i. v. každých 10 min až do dosažení úlevy nebo nepříjemného útlumu (33).

Chronická nádorová bolest

Před nasazením opioidu je nutné věnovat čas vyjasnění si cíle léčby s pacientem. Zcela individuální je míra tolerance bolesti a míra tolerance nežádoucích účinků opioidů. Cílem většinou není zcela bezbolestný stav, ale dosažení únosné intenzity bolesti za tolerovatelných nežádoucích účinků (32). Zahájení opioidní léčby u pacienta s nedostatečnou kontrolou bolesti neopioidními analgetiky může probíhat v ambulantním režimu v řádu dnů až týdnů. V případě nádorové bolesti lze vynechat druhý krok WHO žebříku – tedy slabé opioidy. Volba preparátu většinou není zásadní – dle recentních doporučení lze zahájit opioidní léčbu morfinem, oxykodonem anebo hydromorfonem, ale klinická rozvaha začít jiným opioidem je možná (36) (Tab. 2).

Tab. 2. *Zahájení a eskalace terapie opioidy*

Vhodné je začít nízkou dávkou perorálního morfinu (15–30 mg morfinu/den).
Potřebné zvyšování dávky z důvodu progrese nemoci nebo nastupující tolerance bývá o 30–50 %. Nejčastěji se užívá přístup, kdy se sečte dávka medikace podané na průlomovou bolest nad dávku bazálního opioidu a přepočte se dle převodové tabulky na ekvianalgetickou dávku tohoto bazálního opioidu. O tuto dávku se poté bazální opioid navýší.

V léčbě nádorové bolesti není žádná definovaná stropová dávka opioidu, ale zhruba na ekvivalentu 300 mg morfinu denně pomyslný strop zvažujeme (37). Při dosažení této dávky je dobré provést opakované zhodnocení příčiny a charakteru bolesti a v dalším postupu zvážit adekvátní intervence (ovlivnění existenciálního utrpení, invazivní analgetický zákrok, rotace opioidu, použití methadonu, ketaminu, koanalgetik, psychofarmak, kanabinoidů). Modifikovaný přístup vyžaduje také neuropatická bolest, na níž nelze WHO žebřík uplatnit – terapii zahajujeme koanalgetiky ze skupiny antikonvulziv a antidepresiv a teprve následně do léčby přidáváme opioidy.

Průlomová bolest

Průlomovou bolestí myslíme významné náhlé zvýšení intezity bolesti nad úroveň středně silné u pacienta s jinak kontrolovanou chronickou bolestí stabilní dávkou bazálního opioidu. Přichází idiopaticky nebo má známou vyvolávající příčinu (incidentální bolest) – například pohyb, popřípadě se vyskytuje na konci dávkového intervalu. Podobné ataky mívají dvě třetiny pacientů s chronickou nádorovou bolestí. Jde o komplexní fenomén vznikající z různých příčin, také klinický obraz může být různý a variabilní i u jednoho pacienta. Farmakologický zákrok se považuje za vhodný, dojde-li k navýšení intenzity bolesti o více než 3 body v numerické škále (38). V terapii užíváme krátkodobě působící opioid, v ambulantní péči lépe transmukózní formy fentanylu (39) nežli morfin. Dávkování není jednoznačně doporučeno, z klinického pohledu je vhodným přístupem podávat zhruba 10 (5–20) % chronické denní dávky. V nemocničním prostředí bývá nejčastěji k dispozici s. c. či i. v. podání morfinu. U pacientů na kontinuální i. v. či s. c. infuzi opioidu je dobrým řešením speciální pumpa k pacientem řízené opioidní analgezii, kdy si pacient sám spustí podání dávky na průlomovou bolest.

Tab. 3. *Rotace na methadon*

Praktický postup rotace na methadon
V terapii nádorové bolesti se uplatňují dva přístupy – buď přidat nízkou dávku ke stávajícímu opioidu („add-on"), výhodou je jednoduché dávkování, účinnost analgezie může být významně navýšena. Jde o přístup s limitovanou evidencí (41, 42). Druhým přístupem převod dle tabulek či nomogramů, nikdy nezahajujeme s více než 30 mg na den. Event. navyšování ne dříve než za 5 až 7 dní. Převod z morfinu na methadon je možný okamžitým ukončením nebo postupným snižováním původního opioidu, někdy je k rotaci vhodná hospitalizace.

Rotace opioidů a převody na základě ekvianalgetických poměrů

Rotace na jiný opioid je častým krokem v případě nedostatečného efektu či obtížných nežádoucích účinků nebo potřeby použít jinou lékovou formu. Až ve dvou třetinách případů je rotace následována příznivým efektem (37). Při rotaci je třeba dodržet následující pravidla: vypočtenou dávku z tabulky ekvianalgetických poměrů snížíme o 25 až 50 %, s výjimkou transdermálního fentanylu, kde se redukce nedoporučuje. Není-li analgezie po změně dostatečná, doplňujeme jednotlivou dávkou rychle působícího opioidu (10 % denní dávky). Zvláštní pravidla platí pro převod na methadon. Rotaci na methadon zvažujeme v případě intolerance či neurotoxicity opiátu první volby, při závažné renální insuficienci či přítomné neuropatické složce bolesti (Tab. 3). I přes dobrou službu, kterou poskytují převodové tabulky ekvianalgetických dávek opioidů (Tab. 4 a 5) a on-line kalkulačky (např. https://clincalc.com/Opioids/), je dobře si uvědomit, že evidence o přesnosti ekvianalgetických dávek je limitovaná a pečlivá kontrola efektu a nežádoucích účinků v průběhu rotace je vždy nutná (40). Je také vhodné mít na paměti orientační stropové dávky (viz výše).

Tab. 4. *Relativní účinnosti opioidů*

Relativní účinnost vybraných opiátů ve vztahu k morfinu (volně podle 35)	
Codein, Dihydrocodein	1/10
Tramadol	1/10
Tapentadol	1/3
Oxycodon	1,5–2
Methadon	5–10
Buprenorfin (transdermální)	100
Fentanyl (transdermální)	100

Nežádoucí účinky

U velké části pacientů je součástí onkologické léčby předcházení a léčba nežádoucích účinků opioidů. V Tab. 6 uvádíme přehled těch nejčastějších s praktickými poznámkami.

Přehled v ČR dostupných opioidů

Slabé opioidy – přehled dostupných preparátů a poznámky k praktickému použití

Slabé opioidy bývají druhým krokem v léčbě chronické bolesti dle WHO žebříčku, v případě silné bolesti se pokládá za možné

Tab. 5. *Orientační ekvianalgetické dávky vybraných opioidů (volně podle 32) (pro ostatní – https://clincalc.com/Opioids)*

Morfin s. c., i. m.	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p. o.	30	60	90	120	150	180	240	300	600
Fentanyl transdermální µg/h	12,5	25		50		75	100	125	250
Buprenorfin transdermální µg/h	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
Oxycodon	20	40	60	80	100	120	160	200	400
Hydromorfon	4	8	12	16	20	24	32	40	80
Tapentadol	100	200	300	400	500				
Piritramid i. m.	15	30	45						

Tab. 6. *Přehled nežádoucích účinků silných opioidů u onkologických pacientů (volně podle 35)*

Nejčastější, většinou přechodné	
Nauzea a zvracení	Často mizí během několika dnů. Předcházení nauzey metoklopramidem může zlepšit compliance na počátku léčby.
Obluzenost, nerovnováha, nestabilita	Kontrola ostatní tlumivé medikace a ev. její redukce. Dobrá hydratace.
Delirium v úvodu	Hrozí u specificky křehkých pacientů – terminální, starší, probíhající infekt, metabolické potíže.
Časté, dlouhodobé	
Zácpa	Laxativa patří k zahájení opioidní léčby s výjimkou pacienta s průjmy. Naloxegol pro pacienty s nedostatečným efektem laxativ.
Sucho v ústech	Většinou tolerováno, režimová opatření.
Méně časté	
Neurotoxicita – hyperalgezie, alodynie, myoklonus	Bývá důvodem k rotaci opioidu a zvážení methadonu.
Pocení	Někdy lze kontrolovat antihistaminiky, event. butylskopolaminem, jindy rotací opioidu.
Serotoninová toxicita	Hyperaktivita autonomního nervového systému + neuromuskulární aktivita + zmatenost. Týká se pouze tramadolu, pethidinu, vzácněji fentanylu. Pozor na interakce s rizikovými léky.
Svědění	Není-li dostatečný efekt antihistaminik, vyžaduje rotaci opioidu.
Retence moči	U pacientů s omezeným kontaktem se může projevit výrazným neklidem.
Spasmus Oddiho svěrače	Starší literatura udává menší riziko pro pethidin než morfin, evidence je nedostatečná. Bezpečný v tomto směru se zdá fentanyl, spazmu může pravděpodobně bránit naloxegol (43,44).
Útlum dechového centra	Bolest působí aktivačně proti opiáty působenému útlumu. Terapie naloxonem.
Endokrinopatie	Komplexní změny – útlum hypothalamo-hypofyzární osy (s hypogonadismem, hypokortikalismem) si může vyžádat substituční léčbu.
Vliv na imunitní systém	Komplexní vlivy, klinický význam není zcela jasný.
Delirium	Zvláště hypoaktivní delirium u pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním může uniknout pozornosti a je vhodný jeho screening (25).
Závislost	U nádorové bolesti vzniká vzácně, ale i rizikové onkologické pacienty lze identifikovat.

Tab. 7. *Slabé opioidy dostupné v ČR*

Opioid	Receptorová aktivita	Léková forma	Nástup účinku	Poznámka
Codein	μ-agonista	p. o. tablety	30 min	V praxi častěji používaný jako antitusikum, event. k ovlivnění průjmu
Dihydrocodein	μ-agonista	p. o. tablety s řízeným uvolňováním	2–3 h	
Tramadol	μ-agonista, inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu	p. o. tablety s rychlým i řízeným uvolňováním, kapky, čípky, i. v. injekce	30 min	Pro část pacientů vhodný k léčbě chronické nádorové bolesti, někdy i v kombinovaných preparátech s paracetamolem

tento stupeň přeskočit. Před érou e-receptů bylo možné pozorovat určitý blok některých lékařů předepsat adekvátní silný opioid na recept s modrým pruhem a protahovat nedostatečně účinnou léčbu slabými opioidy. Eskalace dávek slabých opioidů mnohdy nedává u nádorové bolesti smysl.

Silné opioidy – přehled dostupných preparátů a poznámky k praktickému použití (Tab. 8)

Antagonisté – poznámky k praktickému použití

Antagonisty užívané v léčbě předávkování, managementu závislosti a v léčbě nežádoucích účinků opioidů můžeme rozdělit na ty, které přestupují hematoencefalickou bariéru a působí v centrálním nervovém systému (naloxon, naltrexon) a na periferně působící antagonisty (naloxegol, metylnaltrexon, naloxon v perorálních kombinovaných preparátech) (Tab. 9).

Organizační zajištění vedení opioidní léčby v onkologii

Řídit opioidní analgezii by měl jeden lékař a v ČR to může být velmi dobře i lékař praktický. Ve větších nemocnicích a také v onkologických centrech řídí opioidní léčbu buď onkologové, algeziologové center pro léčbu bolesti nebo konziliární paliativní týmy. V ambulantní sféře se jedná nejčastěji o zodpovědnost onkologů, ambulancí pro léčbu bolesti, vzácněji paliativních ambulancí a v terminálních fázích také hospicových lékařů kamenných či lůžkových hospiců. Autor je konziliářem nemocničního paliativního týmu a setkává se s pacienty v různém prostředí a kooperuje s kolegy různých odborností. Některé postřehy z této pozice jsou shrnuty v Tab. 11.

Závěr

Opioidy zůstávají nejúčinnějšími a tedy základními léky v léčbě nádorové bolesti. Zatímco jsme se v předcházejících desetiletích v České republice setkávali s opiofobií a nedostatečnou preskripcí, lze v budoucnu očekávat zvyšující se potřebu bezpečné a dobře regulované preskripce opioidů ve snaze zabránit škodlivému abúzu a nežádoucímu rozšíření opioidů mimo indikované případy. Úkolem lékaře bude i nadále dobře zvažovat, zda je daný pacient k opioidní terapii správně indikován a zároveň zajistit, aby pacienti s nádorovou bolestí dosáhli snadno na adekvátní terapii. Iniciální volba preparátu bývá jednoduchá, dle efektu a nežádoucích účinků bývá nutná jejich léčba a ev. rotace dle přepočtu na ekvianalgetické dávky. Stejně významné jako farmakologické charakteristiky opioidů je dobré znát preskripční zvyklosti lékařů v různém prostředí a různých odborností. Paliativní konziliář může přispět k dobré komunikaci napříč obory a napomoci provést pacienta zdravotním systémem za setrvale dobré kontroly bolesti.

Tab. 8. *Silné opioidy dostupné v ČR*

Opioid	Receptorová aktivita	Léková forma	Nástup účinku	Poznámka
Morfin	μ, κ, δ agonista	p. o. tablety s rychlým i řízeným uvolňováním, kapky, inj. (s. c., i. v.)	p.o. 20 min (v hodinách u retardované formy) s. c. 10 min i. v. 3–5 min	Neretardované formy jsou užívány ke kontrole průlomové bolesti, nástup účinku je ale pomalejší nežli u transmukózních forem fentanylu.
Hydromorfon	μ, κ, δ agonista	p. o. tablety s rychlým i řízeným uvolňováním	hodiny	
Fentanyl	μ agonista	Transdermální (TD) náplast, inj. k i. v. a s. c. podání, transmukózní podání TMF (bukální tbl, bukální film, nazální sprej)	TMF 5–10 min i. v. 1–2 min s. c. 2–10 min TD 8–12 h	
Sufentanil	μ agonista	Inj i. v., s. c.	1–5 min	Užívaný v nemocničním prostředí na JIP, je zhruba 10× účinnější než fentanyl.
Remifentanil	μ agonista	Inj. i. v.	minuty	Užívaný v úvodu a udržování celkové anestezie v podmínkách monitorovaného JIP lůžka.
Buprenorfin	parciální agonista na μ receptorech a antagonista na κ receptorech.	TD náplast	10 hodin	Užívá se také p. o. v kombinaci s naloxonem v terapii závislosti na opiátech.
Oxycodon	μ a κ agonista	Tablety s postupným uvolňováním	1–3 hodiny	Někdy se udává částečná výhoda v léčbě neuropatické bolesti.
Tapentadol	μ, κ, δ agonista a inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu	Tablety s rychlým/s řízeným uvolňováním, perorální roztok	20–60 min/3–5 h	Evidence o specifické výhodě v léčbě neuropatické bolesti není dostatečná (45, 46).
Piritramid	μ agonista	Inj. s. c., i. m., i. v.	15 min	Na některých pracovištích chirurgických oborů je rutinně užíván v léčbě pooperační bolesti.
Meperidin/ Pethidin	μ, κ, agonista	Inj. s. c., i. m., i. v.	minuty	Nevhodný v léčbě chronické bolesti. V jednorázovém podání může být vhodný při obavách ze spazmů a kolik.
Nalbufin	κ -agonista, μ-antagonista	Inj. s. c., i. m., i. v.	minuty	Nevhodný v léčbě chronické bolesti.
Methadon	μ, κ, δ agonista, NMDA antagonista	p. o. kapky	8–12 h	U některých pacientů může i při nízkém dávkování způsobit velmi dobrou kontrolu bolesti po převodu i z vysoké dávky jiných opioidů. Riziko kumulace a nežádoucích účinků.

Tab. 9. *Antagonisté opioidů*

Antagonista	Použití
Naloxon	Jde o zásadní lék indikovaný k odstranění opioidy způsobeného útlumu dechového centra – viz Tab. 10, v tabletách s řízeným uvolňováním bývá naloxon kombinován s oxycodonem, nevstřebává se a slouží ke zmírnění zácpy.
Naltrexon	Bývá součástí protokolů léčby závislosti na opioidech.
Naloxegol	Perorální periferně působící μ-antagonista účinný v terapii opioidy navozené zácpy nereagující dostatečně na laxativa (47).
Methyl-nalterexon	Forma s. c. periferně působícího μ-antagonisty účinná v terapii opioidy navozené zácpy nereagující dostatečně na laxativa, je výhodný u pacientů bez možnosti perorálního příjmu.

Tab. 10. *Použití naloxonu při útlumu dechového centra*

Praktický postup
V případě bezvědomí a minimální či žádné dechové aktivity podáváme jednu ampuli à 400 μg i. v., v případě mírnější intoxikace a dechové frekvence nad 8 dechů za minutu je vhodné postupovat frakcionovaně v dávkách po 20 μg i. v. každé 2 minuty, abychom odstranili dechový útlum bez vyvolání abstinenčních příznaků a bolesti. Naloxon má krátký poločas a je ho třeba podávat opakovaně nebo v kontinuální infuzi až do odeznění tlumícího účinku opioidu.

Tab. 11. *Tipy z praxe paliativního konziliáře*

Ve většině případů může být morfin silným opioidem první volby (není-li jasný důvod použít jiný), lokální zvyky bývají jiné – morfin bývá odsunut do terminálních fází (je tak společností i odbornou veřejností někdy vnímán).
Volba opioidu v první linii je málokdy zásadní, je dobré mít osahané dva nebo tři dlouhodobě působící léky, mnohdy je důležitější dostupná cesta podání nežli účinná látka.
Vždy při indikaci dlouhodobě působícího opioidu je třeba vybavit pacienta krátce působícím opioidem na průlomovou bolest.
V ambulantní péči nabízí nejcitlivější titraci morfin v kapkách.
Telefonická služba, optimálně 24/7, schopná řídit opioidní analgezii, může účinně předcházet zbytným hospitalizacím a návštěvám urgentních příjmů nemocnic.
Rizikový pacient nebo rizikové prostředí stran nesprávného nakládání s opioidy a abúzu – předepsat malá množství, kontrola intervalu, na který předepisuji. Kontrakt s pacientem – opioidy předepisuje jeden lékař.
Opioid naivní pacient – minimalizovat riziko odmítnutí opioidů pro nežádoucí účinky, začít nízkou dávkou, předvídavý management nežádoucích účinků, časné zhodnocení.
Převod na jiný opioid – o 25 % nižší než ekvianalgetická dávka.
Opioid naivní pacient v nemocnici, i. v. aplikace opioidu – CAVE – situace riziková z útlumu dechového centra.
Morfin není indikován k vedení paliativní sedace (zvláště v některých nemocničních oddělení přetrvává paradigma „už je to na morfin" – aniž by bolest byla vedoucím příznakem). Lékem volby je zde midazolam.
Methadon je od ostatních opiátů zásadně odlišný, vyžaduje zkušenost a může pomoci v obtížných situacích.
V hospicovém prostředí v ČR je obvyklé používat kombinaci transdermálního fentanylu či buprenorfinu a většinou p. o. či s. c. neretardovaného morfinu na průlomovou bolest. Většinou je možné tento zvyk akceptovat, zjednodušuje to komunikaci.
Kombinace opioidů obecně raději nepoužívat (dobré výjimky jsou např. TDR fentanyl + s. c. morfin při průlomové bolesti v hospici, kombinace oxycodonu s postupným uvolňováním a morfinem či transmukózním fentanylem na průlomovou bolest, základní opioid + methadon).

Literatura u autora a na www.onkologiecs.cz

https://doi.org/10.36290/xon.2023.066

Adjuvantní léčba kolorektálního karcinomu stadia II a III

Marián Liberko, Renata Soumarová
Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha
3. lékařská fakulta, Karlova univerzita, Praha

Adjuvantní terapie je napříč malignitami indikována ke snížení rizika recidivy onemocnění a k prodloužení celkového přežití. V případě kolorektálního karcinomu stadia II je potřeba zvažovat indikaci adjuvantní terapie s vědomím omezeného benefitu v celkové populaci. Na druhou stranu je adjuvantní terapie dlouhodobým standardem pro pacienty stadia III. I zde je ale v posledních letech patrný trend k individualizaci adjuvantní terapie na základě přítomnosti rizikových faktorů. Článek přináší přehled aktuálních doporučení pro adjuvantní terapii pacientů s kolorektálním karcinomem stadia II a III.

Klíčová slova: adjuvantní chemoterapie, kolorektální karcinom, stadium II, stadium III.

Adjuvant treatment for colorectal cancer

Adjuvant treatment aims to decrease risk of recurrence and prolong overal survival across malignancies. In stage II colorectal cancer patients, it is important to discuss option for adjuvant treatment with patient, because of limited benefit in general population. On the other hand, adjuvant treatment is long-term standard for patients with stage III disease. In the last few years, there is a trend to individualize treatment based on presence of risk factors. Review summarize up-to-date guidelines for adjuvant treatment in stage II and III colorectal cancer patients.

Key words: adjuvant chemotherapy, colorectal cancer, stage II, stage III.

Úvod

Kolorektální karcinom (CRC) je třetí nejčastější malignita celosvětově a současně čtvrtá nejčastější příčina úmrtí na nádorové onemocnění (1). I přes zavedený screeningový program je i v současnosti velká část pacientů diagnostikována s lokálně pokročilým onemocněním, které vyžaduje komplexní, multidisciplinární přístup. Základem léčby CRC stadia I–III je primární chirurgický výkon s případnou adjuvantní terapií, která je indikována jednak na základě TNM klasifikace, jednak dle ne/přítomnosti rizikových faktorů. V případě časných stadií onemocnění – stadium I (T1-2N0M0) je chirurgický výkon dostatečný a není indikace k adjuvantní terapii. V případě stadia II je adjuvantní terapie indikována pro část pacientů dle přítomnosti rizikových faktorů, zatímco všichni pacienti stadia III jsou indikováni k adjuvantní terapii vzhledem k prokazatelnému benefitu.

Adjuvantní chemoterapie pro CRC stadia II

U pacientů s CRC stadia II (T3-4N0M0) je situace složitější a adjuvantní terapie je indikována jen pro určitou populaci pacientů. Neexistuje jednotné doporučení pro adjuvantní terapii pacientů stadia II, zejména z důvodu, že stadium II je velmi heterogenní skupina, ve které se 5leté přežívání pohybuje v rozmezí 87,5 % pro T3N0 až 58,5 % pro T4bN0 onemocnění (2). Tyto velké rozdíly v OS jsou dány ne/přítomností rizikových faktorů: pT4, <12 vyšetřených lymfatických uzlin, perforace nádoru, obstrukce střeva nádorem, vaskulární, lymfatická, perineurální invaze, G3, pozitivní okraje, elevace CEA před operací. Dle ESMO guidelines jsou za hlavní negativní prognostické parametry považovány: pT4 onemocnění a < 12 vyšetřených lymfatických uzlin (3). Navíc je známo, že pT4 nádory (stadium IIB a IIC) mají dokonce horší 5leté přežívání ve srovnání s nádory stadia IIIA (tedy s pozitivními lymfatickými uzlinami) (v případě pT3N1 je to 72,2 % vs. 83,4 %) (4). Byl rovněž prokázán vztah mezi počtem odstraněných lymfatických uzlin a 5letým přežíváním, 49,8 % v případě 1–7 lymfatických uzlin, 56,2 % v případě 8–12 lymfatických uzlin a 63,4 % v případě > 13 odstraněných lymfatických uzlin (5).



MUDr. Marián Liberko
Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha a 3. lékařská fakulta UK, Praha
marian.liberko@fnkv.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):353-256
Článek přijat redakcí: 3. 10. 2023
Článek přijat k publikaci: 31. 10. 2023

Kromě pT4 a < 12 vyšetřených lymfatických uzlin jsou za vedlejší rizikové faktory považovány vaskulární, lymfatická a perineurální invaze. Jejich přítomnost je spojována se zvýšeným rizikem recidivy onemocnění (HR 2,1, p = 0,04) (6). Pacienti s lymfovaskulární invazí měli častěji vzdálenou generalizaci ve srovnání s pacienty bez přítomnosti lymfovaskulární invaze (54,8 % vs. 24,9 %, p = 0,01) (7). Obdobně, pacienti s perineurální invazí, měli signifikantně kratší DFS (disease free survival) (HR 3,31, p = 0,046) a OS (overall survival) (HR 9,39, p = 0,019) (8).

Při zvažování indikace adjuvantní terapie pro pacienty s CRC stadia II je důležitá znalost MMR (miss-match repair) statutu nádoru stanoveného pomocí imunohistochemického vyšetření (MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2 proteinů v nádoru), nebo znalost MSI (mikrosatelitní instabilita) pomocí molekulárně-biologických metod. MMR, resp. MSI-H nádory představují asi 20 % CRC stadia II a jsou zpravidla spojeny s mladším věkem, vyšším T-stadiem, nižším N-stadiem, pravostrannou lokalizací a vyšším gradem. Tyto nádory mají excelentní prognózu ve srovnání s MSS (mikrosatelitně stabilní) nádory a jsou spojovány s potenciální rezistencí vůči 5-fluorouracilu (9).

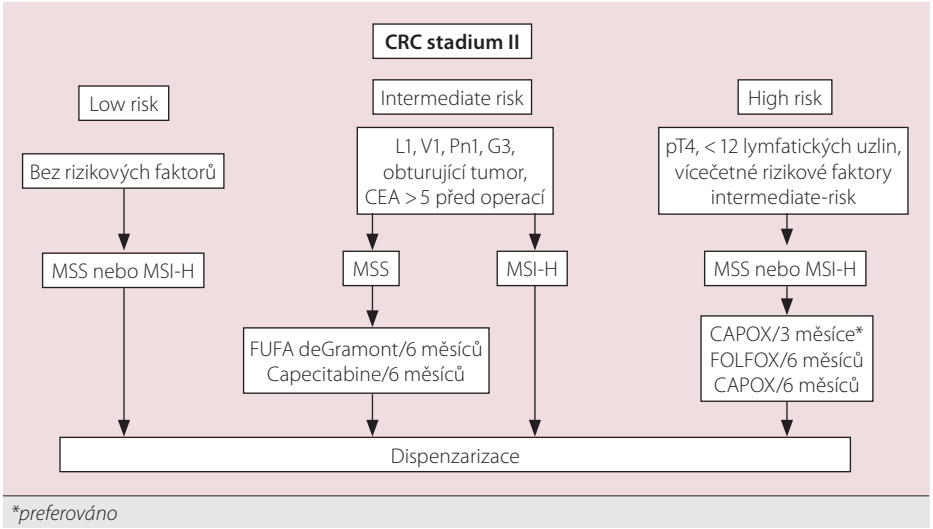
Neselektovaná indikace adjuvantní chemoterapie pro CRC stadia II je spojena s rozporuplnými výsledky, resp. velmi malým benefitem pro pacienty. Studie IMPACT B2 zahrnovala 1016 pacientů s CRC stadia II. Pacienti byli randomizováni mezi rameno s observací vs. adjuvantní chemoterapie (5-fluorouracil) po dobu 6 měsíců. Ve studii nebyl prokázán benefit adjuvantní chemoterapie. 5letý EFS (event free survival) byl 73 % v rameni s observací a 76 % pro rameno s adjuvantní chemoterapií (HR 0,83) a 5letý OS byl 80 % vs. 82 % resp. (10). V rámci studie QUASAR, ve které bylo analyzováno 2963 pacientů s CRC stadia II léčených 5-fluorouracilem po dobu 6 měsíců vs. observace, byl absolutní benefit adjuvantní chemoterapie 3,6 % v 5letém OS (11). Obdobně studie ACCENT prokázala poměrně malý přínos – 5,4 % v 8letém OS (12). Tento relativně malý benefit je potřeba zvažovat při indikaci adjuvantní chemoterapie pro tuto podskupinu pacientů, vzhledem k tomu, že terapie 5-flourouracilem není bez nežádoucích účinků a řada pacientů s CRC je starších 70 let, proto při zvažování indikace adjuvantní chemoterapie je nutné zvažovat i komorbidity pacienta a jeho life-expectancy z nenádorových příčin.

Nevelký benefit adjuvantní chemoterapie monoterapií 5-fluorouracilem vedl logicky ke snahám zlepšit DFS a OS intenzifikací ve smyslu dubletu (5-fluorouracil a oxaliplatina) obdobně jako v případě CRC stadia III. I v tomto případě jsou data nejednoznačné. V rámci studie NSABP C07, která srovnávala adjuvantní chemoterapii 5-fluorouracil vs. FLOX, nebyl prokázán signifikantní benefit v DFS (HR 0,94, p = 0,067) ani v OS (HR 1,04, p = 0,84) pro platinový dublet (13). Na druhou stranu jistý přínos platinového dubletu pro pacienty s high-risk stadia II byl prokázán ve velké studii MOSAIC, ve které bylo randomizováno 899 pacientů stadia II do ramene s chemoterapií 5-FU de Gramont vs. FOLFOX4, obojí po dobu 6 měsíců. 10letý rozdíl v DFS byl 1,6 % (75,2 % vs. 73,6 %) v rámci celého stadia II a 5,7 % v případě high-risk populace (72,7 % vs. 65 %). V rámci OS nebyl v celé populaci CRC stadia II pozorován rozdíl (78,4 % vs. 79,5 %). Nicméně, zlepšení o 3,7 % (75,4 vs. 71,7 %) bylo pozorováno v populaci high-risk pacientů s nesignifikantním pozdním oddělením křivek OS pro platinový dublet (14).

Benefit adjuvantní chemoterapie a délku jejího trvání hodnotila studie IDEA (15). Čtyři z šesti dílčích studií IDEA zahrnovalo i populaci high-risk CRC stadia II. Celkem se jednalo o 3 273 pacientů, kteří byli randomizováni ke tří, nebo šestiměsíční adjuvantní terapii (62 % CAPOX, 38 % FOLFOX). 5letý DFS byl 80,7 % a 83,9 % pro 3 a 6měsíční terapii (HR 1,17, 80% konfidenční interval 1,05–1,131, p = 0,39 pro non-inferioritu), kdy byl překročen limit non-inferiority 1,2. Podobně jako v případě analýzy IDEA pro pacienty CRC stadia III i zde byl pozorován vliv použitého adjuvantního režimu na výsledky. Pro pacienty léčené 3 vs. 6měsíčním CAPOX byl rozdíl v 5letém DFS pouze 0,3 % (81,7 % vs. 82 %, HR 1,02, p = 0,09), zatímco pro pacienty léčené 3 vs. 6měsíčním FOLFOX byl rozdíl v 5letém DFS až 7,3 % (79,2 % vs. 86,5 % HR 1,41, p = 0,88). Tedy i když non-inferiorita 3měsíčního režimu nebyla pro celkovou populaci prokázána, je s ohledem na výrazně nižší incidenci neuropatie možné zvažovat 3měsíční CAPOX jako validní možnost pro pacienty s high-risk CRC stadia II (v rámci populace IDEA, 90 % pacientů obdrželo plánovaný počet cyklů v případě 3měsíčního ramene vs. 65 % pacientů v 6měsíčním rameni, p < 0,0001) (16).

Souhrnem, aktuální ESMO guidelines doporučují možnost sledování pacientů CRC stadia II v případě nepřítomnosti rizikových faktorů (low risk) bez ohledu na status MSS, resp. MSI-H. V případě přítomnosti vedlejších rizikových faktorů (intermediate risk) je doporučována adjuvantní chemoterapie pouze pro pacienty s MSS statutem. A konečně v případě přítomnosti hlavních rizikových faktorů pT4 a < 12 vyšetřených lymfatických uzlin (high risk) je bez ohledu na status MSS, či MSI-H doporučována adjuvantní chemoterapie dubletem, preferenčně v případě MSI-H populace. Vzhledem k recentním výsledkům studie IDEA pro pacienty s CRC stadia II je akceptovatelná 3měsíční terapie XELOX. Rozhodovací schéma indikace adjuvantní chemoterapie pro pacienty s CRC stadia II je uvedeno v tabulce 1.

Tab. 1. *Volba adjuvantní chemoterapie pro pacienty stadia II*



*preferováno

Adjuvantní chemoterapie pro CRC stadia III

Zatímco benefit adjuvantní chemoterapie pro pacienty stadia II je v zásadě malý a spíše omezený na DFS než na OS (snad jen s výjimkou high-risk stadia II a při použití platinového dubletu), je indikace adjuvantní chemoterapie pro pacienty s CRC stadia III široce akceptována a spojena se signifikantním přínosem jak v parametru DFS, tak i OS. Nicméně, ne všichni pacienti ve stadiu III teoreticky potřebují adjuvantní chemoterapii. Statisticky ze 100 pacientů s CRC stadia III je 50 % vyléčeno samotnou operací, 20 % má recidivu onemocnění i přes adjuvantní terapii, a konečně je zde populace 30 % pacientů, pro které je adjuvantní chemoterapie potenciálně kurativní (17). Standard adjuvantní chemoterapie pro pacienty CRC stadia III zakotvila studie MOSAIC, která prokázala benefit 6měsíční adjuvantní terapie FOLFOXem ve smyslu prodloužení DFS i OS, kdy 3letý DFS byl 78,2 % vs. 72,9 %, HR 0,76, p = 0,002 a 3letý OS 87,7 % vs 86,6 % HR 0,90 ve prospěch platinového dubletu (18). Analýza studie MOSAIC po 10 letech potvrdila benefit intenzifikace terapie, kdy 10letý OS byl 59 % u pacientů léčených monoterapií vs. 67,1 % pacientů léčených platinovým dubletem (HR 0,80, p = 0,016), což odpovídá 20 % redukci rizika úmrtí ve prospěch FOLFOX4. Obdobně byl zlepšen 10letý DFS ve prospěch ramene s FOLFOX4 (53,8 % vs. 62,2 %, HR 0,79, p = 0,07). Absolutní benefit intenzifikace terapie byl spojen s rostoucím počtem postižených uzlin, tedy N1, resp. N2 onemocněním. Pacienti CRC stadia III s N1 onemocněním měli 10letý OS 65,4 % vs. 71,4 %, zatímco pacienti s N2 onemocněním měli 10letý OS 46,6 % vs. 59,5 % ve prospěch FOLFOX4 (14). Aktuálně preferovaný adjuvantní režim mFOLFOX6 má obdobné parametry DFS jako FOLFOX4 v studii MOSAIC (19, 20).

Benefit adjuvantní terapie platinovým dubletem je spojen s velmi častou převážně senzorickou neuropatií, která je závislá na dávce a má kumulativní charakter a často perzistuje i měsíce, roky po ukončení adjuvantní chemoterapie, což vede ke zhoršení kvality života pacientů. Byly proto snahy o možnou redukci doby trvání toxické chemoterapie při zachování žádoucí účinnosti.

IDEA je poolovaná analýza 6 studií fáze 3, která zařadila 12 934 pacientů CRC stadia II a III z 12 zemí a která srovnávala 6měsíční vs. 3měsíční adjuvantní chemoterapii režimem FOLFOX/CAPOX dle volby investigátora. Primárním cílem studie byl 3letý DFS. Non-inferiorita nebyla prokázána v celkové populaci, ale výsledky se odlišovaly jednak dle typu použité adjuvantní chemoterapie a dle rizikovosti onemocnění definovaného TNM klasifikací. Jako low-risk pacienti byli definováni pacienti T1-3N1 (cca 60 % všech pacientů stadia III), kteří měli 3letý DFS 80 %. Populace T4 a/nebo N2 pacienti byli definováni jako high-risk (cca 40 % všech pacientů stadia III) s 3letým DFS 60 %.

V případě low-risk populace 3měsíční CAPOX byl non-inferiorní 6měsíčnímu CAPOX v parametru 3letý DFS (75,9 % vs. 74,8 %, HR 0,85). V případě high-risk populace byl 3měsíční FOLFOX signifikantně inferiorní 6měsíčnímu FOLFOX v parametru 3letý DFS (73,6 % vs. 76,0 %, HR 1,20). 3měsíční FOLFOX u low-risk pacientů a 3měsíční CAPOX u high-risk pacientů nebyl ani inferiorní, ani superiorní k 6měsíčním režimům stejným režimem. Nicméně dle očekávání byla 3měsíční adjuvantní chemoterapie spojena s významným snížením rizika G2 neurotoxicity (16,6 % pro FOLFOX a 14,2 % pro CAPOX v případě 3měsíční terapie vs. 47,7 pro FOLFOX vs. 44,9 % pro CAPOX v případě 6měsíční terapie) (15). Tyto výsledky vedly k široké akceptaci 3měsíčního CAPOX pro pacienty s low-risk CRC stadia III.

V roce 2020 na kongresu ASCO byly prezentovány i výsledky sekundárního cíle studie – 5letého OS. 5letý OS nebyl signifikantně odlišný mezi 3měsíční (82,4 %) a 6 měsíční (82,8 %) adjuvantní terapií v celkové populaci (HR 1,02). Zajímavé je ale zjištění, že v případě high-risk populace pacientů léčených CAPOX je absolutní rozdíl v 5letém OS mezi a 3 a 6měsíční terapií pouze 1 % (71,4 vs. 72,4 %, HR 1,02), zatímco v případě léčby FOLFOX je absolutní rozdíl v 5letém OS 2,8 % mezi rameny (72,5 % vs. 75,3 %, HR 1,12) (21). Tedy i v populaci CRC pacientů stadia III je patrný vliv zvoleného režimu na celkové výsledky. Je otázkou, jestli lepší výsledky režimu CAPOX jsou spojeny s kontinuálním 14denním podáváním kapecitabinu, nebo s vyšší dávkou oxaliplatiny (130 mg/m^2 vs. 85 mg/m^2), nebo kombinací obojího.

Souhrnem lze konstatovat, že vzhledem k minimální rozdílům v 5letém OS je pro naprostou většinu pacientů s CRC stadia III dostatečná 3měsíční adjuvantní terapie platinovým dubletem (CAPOX, resp. FOLFOX pro low-risk populaci, CAPOX pro high-risk populaci). Prakticky jedinou indikací 6měsíční adjuvantní terapie je high-risk populace v případě volby FOLFOX, i když i zde je rozdíl mezi 3 a 6měsíční adjuvancí relativně malý (2,8 % ve prospěch 6měsíční léčby), nicméně s rizikem signifikantně těžší, často ireverzibilní neuropatie. Je proto nezbytné toto s pacientem komunikovat a zvolit režim, který zajistí onkologickou účinnost při přijatelné míře toxicity. Možný algoritmus rozhodování volby adjuvantní terapie je uveden na Obr. 1.

Existuje populace pacientů, která je kvůli co nejlepším onkologickým výsledkům ochotna tolerovat i perzistující neuropatii po oxaliplatině. V roce 2023 byla publikována poolovaná analýza 11 adjuvantních studií, ve které autoři sledovali vliv časného ukončení terapie (ETD – early treatment discontinuation), nebo časného ukončení oxaliplatiny (EOD – early oxaliplatin discontinuation) na prognózu u pacientů stadia III. Analýza celkem zahrnovala 10 447 pacientů v rámci ETD (20,9 % pacientů

Obr. 1. *Možnosti délky trvání adjuvantní terapie u CRC pacientů stadia III*

	XELOX	FOLFOX
Low-risk T1-3N1	3 měsíce: 5letý OS 90,4 % 6 měsíců: 5letý OS 88,1 % **+2,3 % = 3 měsíce CHT OK**	3 měsíce: 5letý OS 89,1 % 6 měsíců: 5letý OS 89,4 % **-0,3 % = 3 měsíce CHT OK**
High-risk T4 a/nebo N2	3 měsíce: 5letý OS 71,4 % 6 měsíců: 5letý OS 72,4 % **-1,0 % = 3 měsíce CHT OK**	3 měsíce: 5letý OS 72,5 % 6 měsíců: 5letý OS 75,3 % **-2,8 % = 6 měsíců CHT OK**

s ETD) a 7 243 pacientů v rámci EOD (18,8 % pacientů s EOD). Výsledky přinesly zjištění, že ETD (< 75 % z plánovaných 12 cyklů) bylo spojeno s horším DFS a OS (HR 1,61, p < 0,001 a HR 1,73, p < 0,001, respektive). Na druhou stranu v případě EOD (< 75 % z plánovaných cyklů oxaliplatiny) nebyl rozdíl pro DFS a OS signifikantní (HR 1,07, p = 0,3 a HR 1,13, p = 0,1). Nicméně pacienti, kteří obdrželi < 50 % plánovaných cyklů oxaliplatiny, měli významně horší výsledky (22). Tyto výsledky do jisté míry poskytují návod jak postupovat v případě plánované adjuvantní terapie v celkovém trvání 6 měsíců. Zcela bezpečné je vysadit oxaliplatinu po podání 75 % plánovaných cyklů (tj. 10 cyklů v případě FOLFOX a 7 cyklů v případě XELOX) a dokončit adjuvantní terapii 5-flourouracilem samotným.

Závěrem je potřeba zdůraznit, že dle aktuálních ESMO guidelines je vhodné, aby všichni pacienti (stadia II a III) před adjuvantní léčbou 5-fluorouracilem, resp. capecitabinem měli vyšetřený status DPD (dihydropyrimidin dehydrogenáza) s cílem minimalizovat riziko potenciální toxicity. Je známo, že 3–5 % pacientů má deficienci ve funkci DPD z důvodu genetického polymorfizmu a mohou být tak vystaveni vyšší míře toxicity, vzácněji až potenciálním život ohrožujícím komplikacím. S ohledem na vyšetření funkčnosti DPD, ESMO guidelines uvádějí dvě možnosti, jednak přímo vyšetření genotypu DPD, jednak fenotypu (měřením hodnot uracilu v krvi) (3).

Závěr

Z podaného přehledu aktuálních doporučení pro adjuvantní léčbu pacientů s CRC stadia II a III je zřejmé, že podobně jako v případě metastatického onemocnění (stadium IV) i zde dochází k rozpadu zdánlivě homogenní skupiny pacientů na různě velké podskupiny s odlišnou mírou rizika recidivy onemocnění a potřebou individualizovat naše rozhodování s cílem dosáhnout co nejlepších výsledků při co možná nejmenší míře toxicity.

LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2020;70(4):313. PMID: 30207593.
2. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. J Clin Oncol. 2010;28(2):264-271. doi: 10.1200/JCO.2009.24.0952. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19949014; PMCID: PMC2815715.
3. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(10):1291-1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32702383.
4. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. J Natl Cancer Inst. 2004;96(19):1420-1425. doi: 10.1093/jnci/djh275. PMID: 15467030.
5. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, et al. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. Ann Surg Oncol. 2003;10(1):65-71. doi: 10.1245/aso.2003.03.058. PMID: 12513963.
6. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. Dis Colon Rectum. 2008;51(5):503-507. doi: 10.1007/s10350-008-9246-z. Epub 2008 Mar 6. PMID: 18322753.
7. Michelassi F, Ayala JJ, Balestracci T, et al. Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. Ann Surg. 1991;214(1):11-8. doi: 10.1097/00000658-199107000-00003. PMID: 2064465; PMCID: PMC1358408.
8. Yun JA, Kim HC, Kim SH, et al. Prognostic significance of perineural invasion in stage IIA colon cancer. ANZ J Surg. 2016;86(12):1007-1013. doi: 10.1111/ans.12810. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25113398.
9. Dienstmann R, Mason MJ, Sinicrope FA, et al. Prediction of overall survival in stage II and III colon cancer beyond TNM system: a retrospective, pooled biomarker study. Ann Oncol. 2017;28(5):1023-1031. doi: 10.1093/annonc/mdx052. PMID: 28453697; PMCID: PMC5406760.
10. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. J Clin Oncol. 1999;17(5):1356-63. PMID: 10334519.
11. Quasar Collaborative Group; Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet. 2007;370(9604):2020-2029. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61866-2. PMID: 18083404.
12. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol. 2009;27(6):872-877. doi: 10.1200/JCO.2008.19.5362. Epub 2009 Jan 5. PMID: 19124803; PMCID: PMC2738431.
13. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. J Clin Oncol. 2011;29(28):3768-3774. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4539. Epub 2011 Aug 22. PMID: 21859995; PMCID: PMC3188282.
14. André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. J Clin Oncol. 2015;33(35):4176-4187. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4238. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26527776.
15. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. N Engl J Med. 2018;378(13):1177-1188. doi: 10.1056/NEJMoa1713709. PMID: 29590544; PMCID: PMC6426127.
16. Iveson TJ, Sobrero AF, Yoshino T, et al. Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 months) in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2021;39(6):631-641. doi: 10.1200/JCO.20.01330. Epub 2021 Jan 13. Erratum in: J Clin Oncol. 2021 May 20;39(15):1691. PMID: 33439695; PMCID: PMC8078416.
17. Taieb J, André T, Auclin E. Refining adjuvant therapy for non-metastatic colon cancer, new standards and perspectives. Cancer Treat Rev. 2019;75:1-11. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.02.002. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30849607.
18. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med. 2004;350(23):2343-2351. doi: 10.1056/NEJMoa032709. PMID: 15175436.
19. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. J Clin Oncol. 2011;29(1):11-16. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0855. Epub 2010 Oct 12. PMID: 20940184; PMCID: PMC3055856.
20. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. JAMA. 2012;307(13):1383-1393. doi: 10.1001/jama.2012.385. PMID: 22474202; PMCID: PMC3442260.
21. André T, Meyerhardt J, Iveson T, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2020;21(12):1620-1629. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30527-1. PMID: 33271092; PMCID: PMC7786835.
22. Gallois C, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognostic Impact of Early Treatment and Oxaliplatin Discontinuation in Patients With Stage III Colon Cancer: An ACCENT/IDEA Pooled Analysis of 11 Adjuvant Trials. J Clin Oncol. 2023;41(4):803-815. doi: 10.1200/JCO.21.02726. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36306483.

https://doi.org/10.36290/xon.2023.067

Kardiovaskulární nežádoucí účinky inhibitorů signálních drah v terapii chronické lymfocytární leukemie

Peter Turcsányi[1], Eva Kriegová[2], Tomáš Papajík[1]
[1]Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc
[2]Ústav imunologie, LF UP a FN Olomouc

Léčba chronické lymfocytární leukemie (CLL) se díky inhibitorům signálních drah stává výrazně efektivnější. Přestože řada pacientů dosahuje excelentní léčebné odpovědi, cílení nových léků na maligní buňku není absolutní, a proto se setkáváme s celou řadou jejich vedlejších účinků. Se zavedením inhibitorů Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi) první generace vzrostly obavy z rizika kardiovaskulárních (KV) nežádoucích účinků, včetně fibrilace síní (FS), arteriální hypertenze (HN) a srdečního selhání. U BTKi druhé a třetí generace jsou KV rizika nižší, ovšem údaje jsou limitovány kratším časem pozorování. Ukazuje se, že léčba některými BTKi může u rizikových pacientů průběh kardiovaskulárního onemocnění zhoršit, a proto je nezbytné před zahájením cílené léčby vyhodnotit jednotlivá rizika u každého pacienta, včetně anamnézy KV onemocnění, rizikových faktorů pro jejich vznik, elektrokardiogramu (EKG), případně echokardiografického vyšetření. U pacientů s vysokým KV rizikem a zvažovanou léčbou BTKi je vhodná multidisciplinární konzultace s upřednostněním selektivnějších BTKi druhé generace, jakými jsou akalabrutinib a zanubrutinib. Pacienti se srdečním selháním v anamnéze by obecně neměli léčbu BTKi podstoupit. Pacienti s anamnézou komorových arytmií by neměli být léčeni ibrutinibem, u léčby BTKi dalších generací není riziko komplikací spolehlivě známo. Pacienti léčení BTKi by měli být pravidelně sledováni stran rozvoje eventuálních KV komplikací, jako jsou srdeční selhání, arytmie nebo HN. Pro komplexní pohled jsou do přehledu nežádoucích kardiovaskulárních účinků zahrnuty všechny skupiny nejčastěji používaných inhibitorů signálních drah.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy, inhibitory fosfatidylinositol-3 kinázy (PI3Ki), inhibitory Bcl-2 (B-cell leukemia/lymphoma-2 protein – BCL-2i), kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, srdeční arytmie, srdeční selhání.

Cardiovascular side effects of signaling pathway inhibitors in chronic lymphocytic leukemia therapy

Treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) is becoming more targeted and effective due to signaling pathway inhibitors. Although many patients achieve excellent treatment responses, targeting the malignant cell is not absolute and a variety of side effects are encountered. With the introduction of the first-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKi), there has been increasing concern about the risk of cardiovascular (CV) side effects, including atrial fibrillation (AF), hypertension (HTN) and heart failure. With second and third generation BTKi, CV risks are lower, but data are limited by shorter observation. It has been shown that treatment with some BTKi may worsen the course of CV disease in at-risk patients, and therefore it is essential to evaluate the individual risks in each patient, including CV disease history, risk factors and electrocardiogram (ECG) before starting targeted therapy. In patients at high CV risk and being considered for BTKi therapy, multidisciplinary consultation is appropriate, with preference for more selective BTKi, including acalabrutinib and zanubrutinib. Patients with a history of heart failure should generally avoid BTKi therapy. Patients with a history of ventricular arrhythmias should not be treated with ibrutinib; the risk of complications with next-generation BTKi therapy is not reliably known. Patients treated with BTKi should be regularly monitored for the development of potential CV complications such as heart failure, arrhythmias or hypertension. For a comprehensive view, all groups of the most commonly used signaling pathway inhibitors are included in the review of adverse cardiovascular effects.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, Bruton's tyrosine kinase inhibitors, phosphatidylinositol-3 kinase inhibitors (PI3Ki), B-cell receptor 2 inhibitors (BCL-2i), cardiovascular disease, hypertension, cardiac arrhythmias, heart failure.

MUDr. Peter Turcsányi, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
peter.turcsanyi@fnol.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):357-362
Článek přijat redakcí: 22. 9. 2023
Článek přijat k publikaci: 6. 10. 2023

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie je onemocnění vyskytující se ve vyšším věku (medián při diagnóze je 70 let) (1, 2). I tato skutečnost může přispívat k vyšší incidenci a prevalenci kardiovaskulárních chorob mezi pacienty s CLL, což dokazuje i švédská populační studie, kde z 2 078 pacientů s CLL v době zahájení léčby mělo 37 % kardiovaskulární onemocnění, u 145 z 521 (28 %) pacientů bez předchozí anamnézy se během 5 let od zahájení léčby kardiovaskulární onemocnění objevilo a bylo hlavní příčinou úmrtí u 19 % pacientů (3). Mezi nejčastěji užívané cílené léky u pacientů s CLL patří inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi) – ibrutinib, akalabrutinib a zanubrutinib. Tyto vysoce specifické molekuly cílí na dráhu BTK, která hraje klíčovou roli v patogenezi B-buněčných malignit (4).

Inhibitor první generace BTKi ibrutinib se kromě své efektivity v léčbě B lymfoidních malignit vyznačuje i efekty mimo cílovou signální dráhu. Ty vedou ke specifickým nežádoucím účinkům léčby, jako je například zvýšené riziko krvácení či KV toxicita (5, 6). Inhibitory druhé generace jako akalabrutinib a zanubrutinib byly vyvinuty za účelem vyšší specificity k BTK a tím redukci těchto nežádoucích účinků (7, 8). Inhibitory BTK třetí generace, nekovalentně se vážící inhibitory, jsou zase vyvíjeny za účelem překonání rezistence na léčbu kovalentními inhibitory BTK první a druhé generace, s předpokladem menší toxicity (9).

Cílem této přehledné práce je shrnout výskyt nežádoucích účinků se zaměřením na KV problematiku, jako je rozvoj FS, arytmie a HN u nejčastěji používaných inhibitorů signálních drah v léčbě CLL, v klinických studiích i běžné klinické praxi. Obsahem je taktéž doporučení pro vhodná vyšetření před léčbou BTKi, předcházení KV komplikacím i opatření při jejich rozvoji.

Inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi)

Mechanismus působení BTKi na srdeční tkáň a cévy

BTK a nereceptorová tyrozin kináza – TEC jsou taktéž exprimovány v tkáni srdečních síní (10). Fosfatidylinositol 3-kináza (PI3K) – AKT, dráha která je regulována BTK a TEC může hrát roli v odpovědi srdeční činnosti na stres. Pacienti s fibrilací síní (FS) mají významně nižší srdeční aktivitu PI3K-AKT (11). Na myších modelech se prokázalo, že zvýšená aktivita PI3K snížila fibrózu síní a zlepšila srdeční vedení. Ibrutinib se váže na alfa podjednotku PI3K (převažující izoforma PI3K exprimovaná v kardiovaskulárních tkáních) a oslabuje odpověď AKT po stimulaci PI3K pomocí IGF1 (12). Inhibice BTK by tedy mohla predisponovat k fibróze síní, která je charakteristickým znakem FS. Na druhé straně bylo prokázáno, že myši s geneticky zprostředkovanou ztrátou aktivity BTK nemají zvýšenou indukovatelnost FS. Při léčbě ibrutinibem se indukovatelnost výskyt FS zvýšil, zatímco selektivnější BTKi – akalabrutinib indukovatelnost FS neovlivnil (13). Zdá se tedy, že sklon ke vzniku FS mohou zprostředkovávat i dráhy nezávislé na BTK. Po prozkoumání srdeční tkáně byla na myším modelu zjištěna inhibice C-terminální SRC kinázy, která může souviset se vznikem FS (13).

Dále bylo prokázáno, že řada inhibitorů tyrozinkináz způsobuje zvýšení krevního tlaku. Předpokládá se, že mezi mechanismy vzniku hypertenze (HN) patří inhibice receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), vaskulární fibróza a buněčná remodelace sekundárně způsobená inhibicí PI3K dráhy a snížení tvorby oxidu dusnatého (14). V in vitro studii bylo prokázáno, že ibrutinib má anti-VEGF účinky v závislosti na použité dávce (15). Inhibice VEGF může vést k hypertenzi tím, že inhibuje endoteliální syntetázu oxidu dusnatého, a tím zhoršuje funkci endotelu; způsobuje zvýšenou vaskulární tuhost cév; aktivaci systému endotelinu-1 a hypoteticky snižuje hladinu plazmatického reninu (16, 17).

Ibrutinib

Nejdéle používaným BTKi je ibrutinib, který byl v roce 2013 schválen Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) k léčbě předléčených pacientů s lymfomem z plášťových buněk (MCL) a k léčbě CLL v roce 2014. Je účinný i v léčbě dalších B lymfocytárních malignit jako Waldenströmovy makroglobulinemie (WM) a jiných typů nehodgkinských lymfomů (B-NHL). Účinek byl prokázán i v léčbě chronické nemoci štěpu proti hostiteli (cGVHD) (18, 19, 20). Vzhledem k této skutečnosti je tedy i nejvíce prozkoumaným BTKi v klinických studiích i běžné klinické praxi. Je to ireverzibilní inhibitor BTK první generace (21).

Kromě vysoké účinnosti a prodloužení přežití bez progrese onemocnění je patrná i souvislost s rozvojem FS. Ačkoli je primárním cílem ibrutinibu BTK, bylo prokázáno, že interaguje i s dalšími BTK podobnými kinázami, jako jsou TEC, RLK, ITK, Erb4 a BMK, což má za následek některé nežádoucí účinky na srdce, neutrofily, trombocyty, erytrocyty, kůži, imunitní systém a další orgány (22). V srdeční tkáni vede k inhibici kardioprotektivního signalizačního procesu PI3K-AKT, což má za následek sníženou ochranu srdeční tkáně při zátěži (23, 24, 25). Ibrutinib inhibuje nejméně 19 dalších kináz, a proto i další signalizační dráhy mohou hrát roli v patogenezi FS (26).

Mezi rizikové faktory, o nichž je známo, že predisponují ke vzniku FS v běžné populaci, patří vyšší věk, hypertenze, obstrukční spánková apnoe, ischemická choroba srdeční a předchozí anamnéza FS (25, 27, 28). Medián vzniku rozvoje FS je 6–14 měsíců (M) od začátku léčby (25).

Napříč klinickým studiem III. fáze s CLL pacienty, léčenými ibrutinibem se FS jakéhokoliv stupně vyskytuje od 2 do 17 % (4, 29–35, 35, 36) Onitilo et al. v roce 2022 publikovali studii, která zahrnovala 189 pacientů s B-buněčnou malignitou léčených ibrutinibem bez předchozí anamnézy FS s průměrným věkem 71,7 let. Vznik FS byl popisován až u 54 pacientů (29 %). Kardiovaskulární rizikové faktory spojeny s rozvojem FS byly: vyšší věk (nad 60 let), předchozí hypertenze, srdeční selhání a vrozené srdeční vady. Kumulativní riziko incidence FS stoupalo s dobou užívání ibrutinibu (37).

Další srovnávací studie Mato et al. ibrutinibu u nepředléčených pacientů ve Spojených státech amerických v porovnání s imunochemoterapií s vlivem na kardiovaskulární onemocnění zahrnovala celkem 515 pacientů (38). 191 pacientů dostalo monoterapii ibrutinibem (IM), 195 intenzivní chemoimunoterapii (IT) převážně na bázi bendamustinu/fludarabinu a anti CD 20 protilátky a 129 pacientů neintenzivní chemoimunoterapii (NIT) založené na chlorambucilu/cyklofosfamidu a v 5 případech venetoklaxu v kombinaci s anti CD 20.

Nejvyšší poměr šancí (odds ratio – OR) na výskyt jakýchkoli kardiovaskulárních one-

mocnění byl u monoterapie ibrutinibem, v porovnání s IT 2,61 a v porovnání s a NIT 1,88. Pro novou nebo zhoršující se hypertenzi u IM to bylo ve srovnání s IT 3,66 a NIT 2,13. Nová nebo zhoršující se fibrilace srdeční se u IM oproti IT vyskytovala 3,02 násobně a NIT 2,46 násobně (38).

Studie srovnávající chemoterapii s ibrutinibem ALIANCE (neléčená CLL, ibrutinib monoterapie 180 pacientů(p)/bendamustine rituximab (BR) 176 p), HELIOS (R/R CLL, ibrutinib monoterapie 287 p/BR 287 p) a ECOG1912 (neléčená CLL, ibrutinib rituximab 352/fludarabin, cyklofosfamid, rituximab (FCR) 158 p) s délkou sledování 38 M,17 M a 33,6 M prokázaly vyšší výskyt AF všech stupňů v ramenech s ibrutinibem, a to ve 17 oproti 3 %, 7 oproti 2 % a 16 oproti 3 %. Hypertenze stupně 3/4 se vyskytovala častěji u ibrutinibu ve studii ALIANCE: 29 oproti 14 % a studii ECOG1912: 19 oproti 8 %. Komorové arytmie stupně 3/4 v ramenech s imunochemoterapií pozorovány nebyly a v ramenech s monoterapií ibrutinibem se vyskytly u 1 % (30, 39, 40).

Dále byla v roce 2023 publikována studie starších nemocných s CLL (Diamond A et al.) se 4 958 pacienty s CLL z toho 6 % dostávalo ibrutinib a 50 % bylo léčeno bez ibrutinibu. Medián věku při zahájení léčby byl 77 let (73–83). Pacienti léčení ibrutinibem měli 1,91 násobně zvýšené riziko cévní mozkové příhody, 3,65 násobně zvýšené riziko vzniku FS, 4,92 násobně zvýšené riziko krvácení a 7,49 násobné riziko závažného krvácení oproti skupině léčené bez ibrutinibu (41).

V metaanalýze 8 randomizovaných klinických studií s ibrutinibem byl souhrnný poměr rizik pro výskyt FS v ramenech s ibrutinibem oproti léčeným bez ibrutinibu 4,69 (42, 43). Porovnáním dat z dvaceti klinických studií byla stanovena incidence FS u léčby ibrutinibem 3,3 na 100 osoboroků a 0,84 na 100 osoboroků u léčby bez ibrutinibu (44, 45).

U populace 244 pacientů s CLL léčené ibrutinibem v České republice se hypertenze vyskytovala ve 3,3 % a FS jakéhokoliv stupně v 11,1 % případů (46).

V letech 2012–2022 byla realizována retrospektivní studie u 131 CLL pacientů léčených ibrutinibem (128 pacientů v monoterapii a 3 pacienti v kombinaci s duvelisibem) zaměřená na náhlá úmrtí. U pěti pacientů (3,82 %) došlo během sledovaného období (624 pacientoroků) k náhlému úmrtí. V době úmrtí dostávali 4 pacienti ibrutinib v monoterapii a 1 pacient dostával ibrutinib v kombinaci s duvelisibem. Medián věku náhlého úmrtí byl 62 let a medián délky léčby ibrutinibem v době úmrtí byl 21 měsíců. Všichni pacienti s náhlým úmrtím měli vyšší „body mass index" (BMI), 4 měli již dříve současně hypertenzi a hyperlipidemii, dva měli srdeční symptomy již před zahájením léčby ibrutinibem (palpitace, bolest na hrudi, závratě, dušnost při námaze) a pouze u 1 se srdeční příznaky objevily v průběhu léčby ibrutinibem (palpitace ve 33 měsících). Pitvy byly provedeny u 3 pacientů a u 2 pacientů identifikovaly strukturální srdeční abnormality. U žádného z pacientů nebyla identifikována genetická aberace v žádném ze 41 genů spojených s dědičnými arytmiemi (47).

Další studie u 771 pacientů se zaměřila na náhlá úmrtí a analyzovala 384 případů léčených ibrutinibem a 378 případů léčených chemoimunoterapií FCR. Ve skupině léčené ibrutinibem bylo pozorováno 8 úmrtí a ve skupině FCR zemřeli 2 pacienti. 7 z 8 pacientů mělo hypertenzi nebo kardiální komorbiditu. Užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) současně s ibrutinibem bylo vyhodnoceno jako rizikové pro náhlé úmrtí (48).

Ve snaze minimalizovat potencionální riziko rozvoje kardiovaskulární příhody u pacientů s CLL léčených BTKi byla provedena studie zahrnující 2 444 pacientů s nově diagnostikovanou CLL hodnotící prevalenci FS při diagnóze CLL a výskyt FS během sledování (FU). Předchozí anamnéza FS byla při diagnóze CLL přítomna u 148 (6,1 %) pacientů. Mezi 2292 pacienty bez anamnézy FS se u 139 (6,1 %) během sledování FS objevila (incidence přibližně 1 %/rok). S rizikem vzniku FS byly při multivariační analýze spojeny vyšší věk ($p < 0,0001$), mužské pohlaví ($p = 0,01$), onemocnění srdečních chlopní ($p = 0,001$) a hypertenze ($p = 0,04$). Prediktivní model pro vznik FS sestavený z těchto faktorů stratifikoval pacienty do 4 skupin s desetiletou mírou výskytu FS v rozmezí od 4 % do 33 % ($p < 0,0001$) – viz tabulka č. 1. (Shanafeltovo rizikové skóre) (49).

Jiná studie o 43 pacientech (předléčených i nepředléčených) o průměrném věku 71 let identifikovala jako rizikové faktory zejména hypertenzi, předchozí anamnézu FS a vysoké

Tab. 1. *Rizikové skóre pro fibrilaci síní, 5 a 10letý výskyt fibrilace síní (Shanafeltovo rizikové skóre (49))*

Parametr	Nepříznivý faktor	HR (95% CI)	pH hodnota	Hodnota rizika[a]
Věk	< 65	Referenční	–	0
	65–74	2,4 (1,6–3,6)	< 0,0001	2
	75+	3,6 (2,3–5,6)	< 0,0001	3
Pohlaví	Žena	Referenční	–	0
	Muž	1,8 (1,2–2,6)	0,004	1
Onemocnění srdečních chlopní	Ne	Referenční	–	0
	Ano	2,4 (1,4–3,9)	0,001	2
Hypertenze	Ne	Referenční	–	0
	Ano	1,5 (1,1–2,1)	0,02	1
Celkové FS rizikové skóre[a]	**Pacienti *N* (%)**	**5letý výskyt FS (95% CI)**	**10letý výskyt FS (95% CI)**	**HR (95% CI)**
0–1	904 (39,4 %)	1,8 (0,8–2,8)	3,9 (2,0–5,8)	Referenční
2–3	789 (34,4 %)	4,1 (2,5–5,6)	9,4 (6,1–12,5)	2,4 (1,5–3,9)
4	414 (18,1 %)	8,0 (4,8–11,0)	17,0 (10,7–22,9)	4,3 (2,6–7,2)
≥ 5[b]	185 (8,1 %)	17,2 (10,3–23,5)	32,6 (20,0–43,3)	8,3 (4,9–14,3)

[a]Hodnota rizika pro každý faktor nezávisle asociovaný s FS v Coxově regresním modelu založený na HR; rizikové skóre pak bylo součtem hodnot rizika pro všechny faktory.
[b]Vzhledem k malému počtu pacientů s rizikovým skóre 6 (n = 35) nebo 7 (n = 11) se tito jedinci seskupili do jedné kategorie se 139 pacienty se skóre 5

Shanafeltovo rizikové skóre. Jako další rizikový faktor pro vznik FS byl na základě echokardiografických údajů vyhodnocen rozměr levé síně (LS), kde hraniční hodnoty byly: 32 mm pro průměr levé síně a 18 cm^2 pro její velikost. Medián doby sledování byl 52 měsíců a významnost na základě univariační analýzy byla pro průměr LS: p = 0,029, objem LS: p = 0,076 a plochu LS: p = 0,04 (50).

Akalabrutinib

Akalabrutinib patří do druhé generace BTKi určených k léčbě B-buněčných malignit (51–54). In vitro, při pokusech na zvířatech i v klinických studiích se prokázalo, že akalabrutinib má menší vliv na srdeční síně než ibrutinib (55–58).

Souhrnná analýza čtyř klinických studiích o 762 pacientech (medián věku: 67 let v rozmezí 32–89 let; medián sledování: 25,9 měsíce v rozmezí 0–58,5 M) prokázala kardiovaskulární nežádoucí účinky (NÚ) jakéhokoli stupně u 129 pacientů (17 %), z nichž stupeň NÚ ≥ 3 se vyskytl u 37 pacientů (5 %). Přerušení léčby bylo nutné u sedmi pacientů (1 %). Nejčastějšími kardiálními nežádoucími účinky jakéhokoli stupně byly fibrilace/flutter síní (5 %), palpitace (3 %) a tachykardie (2 %). Z 38 pacientů s fibrilací/flutterem síní mělo sedm (18 %) předchozí anamnézu arytmie nebo fibrilace/flutteru síní. U 67 pacientů (9 %) došlo k rozvoji/zhoršení hypertenze, z nichž 43 (64 %) mělo hypertenzi již v anamnéze (59).

Další studie s akalabrutinibem měla 290 pacientů ve věku 63,9 ± 10,3 let (28,6 % žen, 58,9 % hypertoniků, 15,2 % diabetiků, 4,5 % s infarktem myokardu, 5,5 % se srdečním selháním) s B-lymfoidní malignitou (89 % CLL). Předléčených bylo 175 pacientů (60,3 %), včetně 77 (26,6 %) předléčených ibrutinibem. Medián trvání léčby acalabrutinibem byl 42 měsíců. Při mediánu sledování 42,3 měsíce (rozmezí 0,1–89), u 10 pacientů došlo k symptomatické komorové arytmii (KA) (včetně 1 náhlého úmrtí/fibrilace komor a 1 rekurentní setrvalé komorové tachyarytmie), u nichž minimálně 80 % mělo souvislost s užíváním akalabrutinibu a medián času do vzniku byl 14,9 měsíce. Jakoukoliv symptomatickou arytmii rozvinulo 29 pacientů (8 – supraventrikulární tachykardie bez FS) a medián vzniku byl 12,7 měsíce (60).

V roce 2021 byla realizována studie 2. fáze, kde bylo zařazeno 60 pacientů, u kterých došlo k vysazení ibrutinibu z důvodu intolerance/NÚ a léčba byla nahrazena akalabrutinibem. Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k vysazení ibrutinibu byly fibrilace síní (23 %), průjem (12 %), artralgie (10 %) a vyrážka (10 %). Medián léčby ibrutinibem byl 5,7 měsíců. Medián doby od vysazení ibrutinibu do začátku léčby akalabrutinibem byl 7,5 měsíce. Medián léčby akalabrutinibem byl 32 měsíců. Čtyřicet osm procent pacientů (n = 29) pokračovalo akalabrutinibem při mediánu sledování 34,6 měsíce. Nejčastějším důvodem pro ukončení léčby byla progrese nemoci (PD) – 23 % a nežádoucí účinky v 17 %. U 16 pacientů, u nichž se rozvinula FS na léčbě ibrutinibem, došlo k recidivě na léčbě akalabrutinibem u 2 pacientů. Hypertenze se u léčby akalabrutinibem objevila u 8 pacientů (13 %) jakéhokoliv stupně a stupně 3/4 AE u 2 pacientů (3 %) (61).

Přínosná v ohledu přímého srovnání ibrutinibu (265 pacientů) a akalabrutinibu (268 pacientů) u R/R CLL byla studie ELEVATE. V mediánu sledování 40,9 měsíce se FS jakéhokoliv stupně vyskytovala v rameni s ibrutibem v 16 %, oproti 9 % v rameni s akalabrutinibem, výskyt hypertenze jakéhokoliv stupně byl vyšší u ibrutinibu 23 % oproti 9 % (56).

Zajímavé výsledky přinesla studie u B-lymfoidních malignit o 280 pacientech léčených akalabrutinibem (včetně 72 předléčených ibrutinibem), v mediánu sledování 41 M, kde se u 48,9 % pacientů objevila nová/zhoršená hypertenze. Sekundárním cílem bylo hodnocení závažných kardiovaskulárních příhod (arytmie, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, srdeční selhání, srdeční smrt) a progrese onemocnění. Stupeň zvýšení systolického tlaku (ST) během 1 roku od iniciace léčby predikoval riziko KV příhody (42 % zvýšení HR na každých + 5 mm Hg zvýšení ST). Žádné z jednotlivých tříd antihypertenziv nezabránilo rozvoji hypertenze související s léčbou akalabrutinibem (62). Kumulativní riziko pro nově vzniklou HN bylo vyšší u pacientů léčených ibrutinibem a to ve 31 % oproti 20 % u pacientů léčených akalabrutinibem (62).

Zanubrutinib

Zanubrutinib je další vysoce selektivní BTKi druhé generace. V metanalýze hodnotící 19 studií zanubrutinibem předléčených i nepředléčených pacientů se u 6 studií nevyskytovala FS stupně 3/4, s průměrem sledování 21 měsíců. V dalších 9 studiích v ramenech se zanubrutinibem byl průměrný výskyt FS stupně 3/4 u 3,38 % a sledováním 18,9 měsíců. Ve 4 studiích nebyl výskyt FS komentován (63).

Ve studii ALPINE byl zanubrutinib (204 pacientů) srovnáván s ibrutinibem (207 pacientů) u R/R CLL o mediánu sledování 15 M. V rameni s ibrutinibem se vyskytla FS/flutter síní jakéhokoliv stupně v 10,1 % a v rameni se zanubrutinibem to bylo 2,5 %, u hypertenze to bylo u zanubrutinibu v 15,7% oproti 13% v rameni s ibrutinibem (64).

Pirtobrutinib

Pirtobrutinib (LOXO-305), BTKi třetí generace, je perorálně dostupný, vysoce selektivní, reverzibilní inhibitor BTK. Pirtobrutinib dosahuje více než 300násobné selektivity pro BTK oproti 363 (98 %) z 370 dalších kináz, což snižuje „off-target" toxicitu. Ve studii se 773 pacienty s relaps/refrakterními B-lymfocytárními malignitami mělo hypertenzi jakéhokoliv stupně 2,3 % pacientů a FS 2,8 % (9).

Vyšetření před léčbou BTKi, hodnocení rizik, výběr léčby i řešení komplikací je komplexní proces s multidisciplinární spoluprací (Tab. 2 a 3).

Tab. 2. *Hodnocení KV rizika před léčbou a výběr optimální léčby (36, 75)*

Hodnocení kardiovaskulárního rizika před zahájením léčby CLL:
■ Anamnéza kardiální (infarkt myokardu, arytmie, srdeční vady, srdeční selhání, snížení ejekční frakce (EF), výskyt hypertenze, diabetes mellitus, obezita, dyslipidemie, chronické onemocnění ledvin), údaje o farmakoterapii (lékové interakce)
■ Měření krevního tlaku
■ EKG
■ ECHOKG (zejména u rizikových pacientů), lipidové spektrum (fakultativně)
■ Pro vysoké KV riziko možné použít výpočet FRS-CVD (Framingham risk score-cardiovascular disease)
Výběr optimální léčby CLL:
■ Pacienti bez KV rizika: jakýkoliv BTKi
■ Pacienti s potenciálem KV komplikací: BTKi 2. generace/Bcl-2i
■ Pacienti s KV rizikem (například dobře kontrolovaná FS, HN) – zvážit BTKi 2. generace/Bcl-2i

Tab. 3. *Doporučení pro pacienty s KV rizikem a řešení při rozvoji KV komplikací během léčby CLL BTKi (36, 75, 76)*

Doporučení pro pacienty s KV rizikem
Fibrilace síní
■ Prevence: monitorace pravidelnosti pulzu a eventuelní záchyt FS/arytmie při užívání BTKi při každé návštěvě lékaře (EKG, oxymetr, tlakoměr)
■ Určit zda se jedná o FS s vysokým/nízkým rizikem
■ Pacienti s FS nízkého rizika mohou být léčení BTKi s upřednostněním BTKi 2. generace
Hypertenze
■ Při kontrolované HN, může být léčba BTKi použita
■ Pravidelné měření TK, minimálně 1× za 2 týdny, nejméně po dobu prvních 3–6 měsíců léčby BTKi
Městnavé srdeční selhání
■ BTKi nejsou absolutně kontraindikovány, nutno individuálně posoudit, ev. upřednostnit Bcl-2i
■ ECHOKG vyšetření
■ Omezit denní příjem sodíku do 2 g
■ Denní monitorace váhy
■ Měření TK dvakrát týdně
■ Konzultace s kardiologem
Komorové arytmie
■ Ibrutinib nevhodný
■ Riziko podávání BTKi druhé generace není aktuálně známo
Léčba BTKi není doporučena u:
■ Anamnézy komorové arytmie
■ Rodinné anamnézy náhlého srdečního úmrtí
■ Významné, obtížně kontrolovaná hypertenze
■ Významného/obtížně kontrolovaného městnavého srdeční selhání (EF LK, 30 %)
Řešení KV toxicity během léčby BTKi
Rozvoj FS
■ Konzultace kardiologa, ECHOKG
■ Při FS nízkého rizika (například CHA2DS2-VASc skóre: 0 nebo 1) léčba BTKi může pokračovat
■ Před warfarinem jsou preferovány NOAC antikoagulancia (měření hladin účinnosti, eventuální redukce na 50 %)
■ Při recidivě vyměnit ibrutinib za akalabrutinib
Rozvoj hypertenze
■ Zahájit denní domácí měření TK (1× denně ve stejný čas)
■ V konsenzu s doporučeními a kardiologem co nejrychleji optimalizovat TK při léčbě BTKi
■ Vyhnout se CYP3A4 inhibitorům, užívání ACEi je kontroverzní (36, 76)
■ Používat kombinační léčbu, vyžaduje-li to úprava systolického TK
■ Při nežádoucích účincích 3. a 4. stupně – přerušit BTKi a redukovat dávku na 140 mg/D u ibrutinibu a 100 mg/D u akalabrutinibu
Rozvoj městnavého kardiálního selhání
■ Pozastavit léčbu BTKi
■ Nasadit ACEi/ARB/ARNI plus beta-blokátory podle tolerance a v souladu s aktuálními doporučeními pro léčbu hypertenze
■ Pravidelné echokardiografické nebo jiné hodnocení EF každých 6–12 měsíců v případě aktivního městnavého kardiálního selhávání

ACEi – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátor angiotensinového receptoru; ARNI – inhibitor angiotensinového receptoru a neprilysinu

Inhibitory fosfatidylinositol – 3 kinázy (PI3K inhibitory)

Dráha PI3K hraje důležitou roli v rozvoji B buněk, jejich adhezi, migraci, proliferaci a přežití. V Americe i Evropě byly schváleny k léčbě B nehodgkinských malignit tři molekuly PI3Ki, a to idelalisib, duvelisib a copanlisib. U nejvíce rozšířeného selektivního inhibitoru PI3K idelalisibu kardiotoxicita popisována nebyla. V raritních případech se jednalo o FS a periferní edémy, nebyl však prokázán vznik hypertenze, ani prodloužení QT intervalu (57, 58, 65). Ve studii s 171 pacienty s CLL léčených idelalisibem byla popisována hypertenze a FS jakéhokoliv stupně v 0,6 % a 1,8 % (46). U neselektivního PI3K inhibitoru copanlisibu byla popisována infuzní reakce s hypertenzí v 54,8 % a odezněním do 24 hodin (68).

Inhibitory Bcl-2 proteinu (Bcl – 2i)

Preklinické studie zaměřeny na kardiovaskulární systém po 21 dnech expozice na zvířecích modelech prokázaly změny v histopatologii srdečního svalu, elevace srdečních enzymů i ovlivnění genů zodpovědných za srdečnou hypertrofii. Dále bylo pozorováno drastické zvýšení oxidačního stresu, zánětlivých i apoptotických markerů, s poklesem hladin Bcl-2. Hypotéza studie byla vytvořena na základě Bcl-2 proapoptotické dráhy, která je u působení venetoklaxu klíčová a může vést k apoptóze v rozdílných orgánech, zejména v srdci (69).

Venetoklax

Venetoklax je dalším vysoce účinným lékem používaným v léčbě B-lymfocytárních malignit, akutních leukemií i mnohočetného myelomu.

Kardiovaskulární NÚ u venetoklaxu a léčby CLL byly popisovány výjimečně a to u studie CLL 14 v kombinaci s obinutuzumabem: hypertenze G 1–2: 3 %, G3: 3 %, FS G 1–2: 1 %, G3: 2 %, kardiální selhání G1–2: 0 %, G3: 1 % (70).

Podle metaanalýzy 6 klinických studií fáze III. s ibrutinibem, idelalisibem a venetoklaxem byly ve skupině 310 pacientů léčených venetoklaxem reportovány otoky u 5,9 % pacientů, městnavé srdeční selhání u 0,3 % pacientů a infarkt myokardu u 0,3 % pacientů (65). Ze všech nežádoucích účinků léčby venetoklaxem, hlášených do registru pro dohled nad léčivy připadalo na FS 1,6 % (71). Ve studii MURANO výskyt FS popisován nebyl (72) a ve studii CLL 13 byla FS G3 popisována v rameni rituximabu s venetoklaxem v 0,4 %, u kombinace s ibrutinibem ve 2,6 % a v kombinaci s obinutuzumabem popisovány nebyly (73).

Naopak studie s 170 pacienty s akutní myeloidní leukemií léčených kombinací venetoklaxu a hypometylační látky (5-azacytidin/decitabin) bez anamnézy kardiální komorbidity poukazovala na rozvoj kardiálních komplikací u 20 % pacientů, z nichž 27 % bylo fatálních (74).

Závěr

Zavedení terapie BTKi v léčbě CLL znamenalo zásadní posun, ale současně představuje i KV riziko pro pacienty. BTKi druhé generace, selektivnější pro BTK, byly vyvinuty za účelem zachování efektivity a snížení nežádoucích účinků, což se dle dostupných pozorování naplňuje. Předcházení a kontrola známek srdečního selhání, komorové arytmie, FS a HN by mohly přispět k lepší toleranci a bezpečnosti léčby BTKi. K definitivnímu posouzení KV toxicity BTKi novější generace a k určení nejoptimálnější léčebné strategie je zapotřebí dalších studií a robustnějších dat s delším sledováním.

Dedikace: IGA_LF_2023_05, MH_CZ-DRO (FNOL, 00098892)

LITERATURA

1. Hernández JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. Cancer. 1995;75:381-394. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950101)75:1+<381::AID-CNCR2820751320>3.0.CO;2-B.
2. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2011;105:1684-92. https://doi.org/10.1038/bjc.2011.450.
3. Larsson K, Mattsson M, Ebrahim F, et al. High prevalence and incidence of cardiovascular disease in chronic lymphocytic leukaemia: a nationwide population-based study. Br J Haematol. 2020;190. https://doi.org/10.1111/bjh.16859.
4. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. N Engl J Med. 2014;371:213-223. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400376.
5. Ahn IE, Brown JR. Targeting Bruton's Tyrosine Kinase in CLL. Front Immunol. 2021;12:687458. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.687458.
6. Estupiñán HY, Berglöf A, Zain R, et al. Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects. Front Cell Dev Biol. 2021;9:630942. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.630942.
7. Kaptein A, De Bruin G, Emmelot-van Hoek M, Van De Kar B, De Jong A, Gulrajani M, et al. Potency and Selectivity of BTK Inhibitors in Clinical Development for B-Cell Malignancies. Blood. 2018;132:1871-1871. https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-109973.
8. Smolej L. On the road to optimized BTK inhibition in CLL. Blood. 2021;137:3313-4. https://doi.org/10.1182/blood.2021011462.
9. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. The Lancet 2021;397:892–901. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00224-5.
10. McMullen JR, Boey EJH, Ooi JYY, et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. Blood. 2014;124:3829-30. https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-604272.
11. Weeks KL, Gao X, Du X-J, et al. Phosphoinositide 3-Kinase p110α Is a Master Regulator of Exercise-Induced Cardioprotection and PI3K Gene Therapy Rescues Cardiac Dysfunction. Circ: Heart Failure. 2012;5:523-34. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.966622.
12. Li X, Wang A, Yu K, et al. Discovery of (*R*)-1-(3-(4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1 *H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-(dimethylamino)ethanone (CHMFL-FLT3-122) as a Potent and Orally Available FLT3 Kinase Inhibitor for FLT3-ITD Positive Acute Myeloid Leukemia. J Med Chem. 2015;58:9625-38. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01611.
13. Xiao L, Salem J-E, Clauss S, et al. Ibrutinib-Mediated Atrial Fibrillation Attributable to Inhibition of C-Terminal Src Kinase. Circulation. 2020;142:2443-2455. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049210.
14. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. Blood. 2019;134:1919-1928. https://doi.org/10.1182/blood.2019000840.
15. Ping L, Ding N, Shi Y, et al. The Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib exerts immunomodulatory effects through regulation of tumor-infiltrating macrophages. Oncotarget. 2017;8:39218-29. https://doi.org/10.18632/oncotarget.16836.
16. Derosa L, Izzedine H, Albiges L, et al. Hypertension and angiotensin system inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. Oncol Rev; 2016. https://doi.org/10.4081/oncol.2016.298.
17. Kappers MHW, Van Esch JHM, et al. Hypertension Induced by the Tyrosine Kinase Inhibitor Sunitinib Is Associated With Increased Circulating Endothelin-1 Levels. Hypertension 2010;56:675-81. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149690.
18. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. Haematologica. 2019;104:e211-4. https://doi.org/10.3324/haematol.2018.205229.
19. Broccoli A, Argnani L, Morigi A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Ibrutinib in the Treatment of CLL Patients: A Real Life Experience. JCM. 2021;10:5845. https://doi.org/10.3390/jcm10245845.
20. Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in treatment-naive patients with Waldenstrom macroglobulinemia. Leukemia. 2022;36:532-539. https://doi.org/10.1038/s41375-021-01417-9.
21. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2013;369:32-42. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215637.
22. Berglöf A, Hamasy A, Meinke S, et al. Targets for Ibrutinib Beyond B Cell Malignancies. Scand J Immunol. 2015;82:208-217. https://doi.org/10.1111/sji.12333.
23. Tang CPS, McMullen J, Tam C. Cardiac side effects of bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. Leukemia & Lymphoma. 2018;59:1554-1564. https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1375110.
24. Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation. JACC: Clinical Electrophysiology. 2018;4:1491-500. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.06.004.
25. Lentz R, Feinglass J, Ma S, et al. Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment. Leukemia & Lymphoma. 2019;60:1447-1453. https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1533129.
26. Alexandre J, Moslehi JJ, Bersell KR. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: Current knowledge and basic underlying mechanisms. Pharmacology & Therapeutics. 2018;189:89-103. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.04.009.
27. Joung B. Risk Factor Management for Atrial Fibrillation. Korean Circ J. 2019;49:794. https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0212.
28. Brandes A, Smit MD, Ngueyn BO, et al. Risk Factor Management in Atrial Fibrillation. Arrhythmia & Electrophysiology Review. 2018;7:118. https://doi.org/10.15420/aer.2018.18.2.
29. Coutré SE, Furman RR, Flinn IW, et al. Extended Treatment with Single-Agent Ibrutinib at the 420 mg Dose Leads to Durable Responses in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Clinical Cancer Research. 2017;23:1149-1155. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1431.
30. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. The Lancet Oncology. 2016;17:200-211. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00465-9.
31. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. The Lancet Oncology. 2016;17:1409-1418. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30212-1.
32. Jain P, Keating MJ, Wierda WG, et al. Long-term Follow-up of Treatment with Ibrutinib and Rituximab in Patients with High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical Cancer Research. 2017;23:2154-8. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1948.
33. Barr P, Robak T, Owen CJ, et al. Updated Efficacy and Safety from the Phase 3 Resonate-2 Study: Ibrutinib As First-Line Treatment Option in Patients 65 Years and Older with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. Blood. 2016;128:234-234. https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.234.234.
34. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. The Lancet Oncology 2015;16:169-176. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71182-9.
35. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood. 2015;125:2497-2506. https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-606038.
36. Awan FT, Addison D, Alfraih F, et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. Blood Advances. 2022;6:5516-25. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007938.
37. Onitilo AA, Piwuna TO, Islam N, et al. Determinants of Atrial Fibrillation Development among Patients undergoing Ibrutinib Therapy. Clin Med Res. 2022;20:16-22. https://doi.org/10.3121/cmr.2021.1693.
38. Mato A, Tang B, Azmi S, et al. A real-world study to assess the association of cardiovascular adverse events (CVAEs) with ibrutinib as first-line (1L) treatment for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in the United States. EJHaem. 2023;4:135-144. https://doi.org/10.1002/jha2.638.
39. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2019;381:432-443. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817073.
40. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med. 2018;379:2517-2528. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812836.
41. Diamond A, Bensken WP, Vu L, et al. Ibrutinib Is Associated With Increased Cardiovascular Events and Major Bleeding in Older CLL Patients. JACC: CardioOncology. 2023;5:233-243. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2023.02.001.
42. Caldeira D, Alves D, Costa J, et al. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2019;14:e0211228. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211228.
43. Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2016;128:138-140. https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-712828.
44. Sestier M, Hillis C, Fraser G, et al. Bruton's tyrosine kinase Inhibitors and Cardiotoxicity: More Than Just Atrial Fibrillation. Curr Oncol Rep. 2021;23:113. https://doi.org/10.1007/s11912-021-01102-1.
45. Heeringa J, Van Der Kuip DAM, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. European Heart Journal. 2006;27:949-53. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825.
46. Špaček M, Smolej L, Šimkovič M, e 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;202:40-47. https://doi.org/10.1111/bjh.18736.
47. Bryer E, Itsara A, Ahn IE, et al. Ibrutinib-Associated Sudden Death in Patients with CLL. Blood. 2022;140:4133-4134. https://doi.org/10.1182/blood-2022-160397.
48. Munir T, Pitchford A, Bloor A, et al. Sudden or Cardiac Deaths on Ibrutinib-Based Therapy Were Associated with a Prior History of Hypertension or Cardiac Disease and the Use of ACE-Inhibitors at Study Entry: Analysis from the Phase III NCRI FLAIR Trial. Blood. 2021;138:2636-2636. https://doi.org/10.1182/blood-2021-152167.
49. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Leukemia & Lymphoma. 2017;58:1630-9. https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1257795.

Další literatura u autora a na www.onkologiecs.cz

https://doi.org/10.36290/xon.2023.068

Hidradenitis suppurativa – diagnostická dilema v ambulancii onkológa

Barbara Ivanková[1], Zuzana Baranová[1,2], Tomáš Kampe[1], Janette Baloghová[1,2]
[1]Klinika dermatovenerológie, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice
[2]Klinika dermatovenerológie, LF Univerzity P. J. Šafárika, Košice

Hidradenitis suppurativa (HS) je chronické imunitne mediované zápalové ochorenie kože, charakterizované inflamáciou folikulov, ich oklúziou a tvorbou bolestivých uzlov, abscesov a supurujúcich fistúl, predilekčne v intertiginóznych priestoroch. U žien býva často postihnutá oblasť prsníkov a submamárny priestor, intermamárna lokalita môže predstavovať zriedkavý fenotyp prezentácie ochorenia. HS má výrazný dopad na kvalitu života pacientov, preto včasné stanovanie správnej diagnózy a zahájenie liečby je kľúčové pre zásadné zlepšenie priebehu a prognózy ochorenia, ako aj predchádzaniu rôznych komplikácií. Prejavy HS môžu predstavovať diagnostickú dilemu v ambulantnej praxi. V teréne chronických zápalových kožných prejavov, ako sú nodozity či drenujúce fistuly, môžu byť maskované aj kožné metastázy karcinómu prsníka, prípadne spinocelulárny karcinóm kože. Liečba HS u pacientov s anamnézou onkologického ochorenia je terapeutickou výzvou vyžadujúcou si medziodborovú spoluprácu.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, dermatovenerológia, onkológia, medziodborová spolupráca, včasná diagnostika, liečba.

Hidradenitis suppurativa: a diagnostic dilemma in the oncologist's office

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, immune-mediated, inflammatory skin disease characterized by follicular inflammation and occlusion as well as the formation of painful nodules, abscesses, and suppurative fistulas, with a predilection for intertriginous areas. In women, the breast area and submammary space are often affected, with the intermammary area being a rare phenotype of presentation of the disease. HS has a significant impact on the quality of life of patients; therefore, timely establishment of the correct diagnosis and initiation of treatment are crucial to substantially improve the course and prognosis of the disease, as well as to prevent various complications. The manifestations of HS may represent a diagnostic dilemma in the outpatient practice. In the setting of chronic inflammatory skin manifestations, such as nodules or draining fistulas, cutaneous metastases from breast cancer and/or squamous cell carcinoma may be masked. The treatment of HS in patients with a history of oncological disease is a therapeutic challenge requiring interdisciplinary cooperation.

Key words: hidradenitis suppurativa, dermatovenerology, oncology, interdisciplinary cooperation, early diagnosis, treatment.

Úvod

Hidradenitis suppurativa, inak označované aj ako acne inversa, je chronické rekurentné zápalové ochorenie kože. Ochorenie sa začína typicky v postpubertálnom období, predilekčne v inverzných lokalizáciách (Obr. 1), najčastejšie ide o axily, perianálnu a inguinálnu oblasť, submamárny priestor, zasiahnutý býva aj genitál. Postihnutie sa môže šíriť aj na gluteálnu krajinu a na mons pubis.

Etiopatogenetickým podkladom ochorenia je imunologicky mediovaný zápal pôsobiaci na keratinocyty vo výstelke ústia folikulu. Autoinflamácia vedie k oklúzii folikulu, klinicky sa tvorí nodozita či absces (Obr. 2) a následne k jeho ruptúre a postupnej tvorbe fistulácií (Obr. 3) a sínusových traktov (1).

Udávaná incidencia varíruje od 1–4 %. Hlavným diagnostickým kritériom ochorenia je recidíva jednej či viacerých typických lézií, t. j. nodozita či absces, v jednej z predilekčných oblastí viac ako 2× za 6 mesiacov (2).

MUDr. Barbara Ivanková, MBA
Klinika dermatovenerológie UPJŠ LF a UNLP Košice
barbara.ivankova@unlp.sk

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):363-368
Článek přijat redakcí: 6. 9. 2023
Článek přijat k publikaci: 21. 9. 2023

Obr. 1. *Typická distribúcia prejavov HS (zdroj: archív Kl. dermatovenerológie UNLP Košice)*



Obr. 2. *Zapálené a nezapálené nodozity, abscesy pri HS (zdroj: archív Kl. dermatovenerológie UNLP Košice)*



Obr. 3. *Drenujúca fistula (zdroj: archív Kl. dermatovenerológie UNLP Košice)*



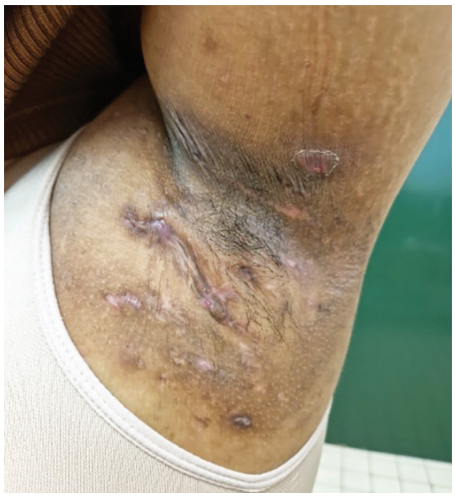
Obr. 4. *Pacientka s prejavmi HS (zdroj: archív Kl. dermatovenerológie UNLP Košice)*



Obr. 5. *28ročná pacientka s prejavmi HS (zdroj: archív Kl. dermatovenerológie UNLP Košice)*



Obr. 6. *28ročná pacientka s prejavmi HS (zdroj: archív Kl. dermatovenerológie UNLP Košice)*



Tab. 1. *Hurley klasifikácia stupňa závažnosti HS (spracované podľa 10)*

Hurley I – ľahká forma	V jednej, alebo viacerých predilekčných lokalitách sa tvoria intermitentne alebo kontinuálne **noduly či abscesy**
Hurley II – stredne ťažká forma	Prítomné sú: ■ **noduly, abscesy, aj fistulácie**s purulentnou či serosangvinolentnou supuráciou ■ **sínusové trakty** ■ začína tvorba **fibóznych povrazcov**
Hurley III – ťažká forma	Celá lokalita je postihnutá, prítomné sú: ■ **abscesy, nodozity, supurujúce fistulácie, sínusové trakty, povrazcové jazvy**

Významným faktorom v spustení zápalového procesu je genetická záťaž. Pozitívnu rodinnú anamnézu má 30–40 % pacientov. Určité familiárne formy ochorenia predstavujú závažnejší fenotyp. V posledných rokoch sa mnoho diskutuje o defekte signálnych ciest Notch a Gama – sekretázy (3).

Viaceré štúdie dokazujú zvýšenú hladinu cytokínov IL-1-beta, IL-10, TNF-α, IL-12, IL-23, IL-17 v léziách HS v porovnaní so zdravou kožou (4, 5).

Z exogénnych vplyvov sa udáva obezita a fajčenie. Abúzus fajčenia potvrdilo 70–75 % pacientov s HS okrem iného je nikotín asociovaný s pomnožením baktérie *Staphylococcus aureus*, často prítomného nálezu v léziách HS. Zároveň zvyšuje produkciu proinflamatórnych cytokínov, ako IL-8 a TNF-α. Prevalencia obezity je takmer 75 % (6, 7).

U pacientov je nevyhnutný aj skríning komorbidít asociovaných s HS, ako je metabolický syndróm, pyoderma gangrenosum a autoinflamatórne syndrómy, chronické zápalové ochorenia čreva, spinocelulárny karcinóm kože v ložiskách HS a depresia (8).

Ženy bývajú postihnuté ochorením HS 2× častejšie ako muži (Obr. 4–6), incidencia ochorenia sa udáva 12 žien na 100 000 obyvateľov, najčastejšie medzi 30–39 rokom života.

U žien s HS je trojnásobne vyššie riziko výskytu polycystických ovarií (PCOS), s prevalenciou 9 % v sledovanej skupine. Jedným z prvých klinických prejavov PCOS môže byť nepravidelnosť menštruačného cyklu a znak hyperandrogénneho syndrómu. Zhoršenie ohorenia môže nastať predmenštruačne, ako aj počas užívania hormonálnej antikoncepcie s obsahom progesterónu (9).

Na objektivizáciu závažnosti ochorenia a jej dynamiky využívame skórovacie systémy, ktoré majú zásadný vplyv aj pri zvažovaní terapeutických postupov. Stupeň závažnosti je klasifikovaný podľa Hurley klasifikácie (Tab. 1). Na hodnotenie aktivity ochorenia sa používa HS-PGA škála závažnosti (HS Physician´s Global Assessment) (Tab. 2). Kvalitu života pacienta s HS hodnotíme na základe dotazníkov kvality života DLQI (Dermatological Life Quality Index).

Na posúdenie úspešnosti liečby a sledovanie aktivity ochorenia bol vytvorený index – HISCR (HS Clinical Response). Podľa HISCR je

Tab. 2. *Hodnotenie škály závažnosti HS-PGA (spracované podľa 10)*

Mierna HS	**PGA 1:** žiadne abscesy, žiadne secernujúce fistuly, žiadne zápalové noduly, ale výskyt nezápalových nodulov
	PGA 2: žiadne abscesy, žiadne secernujúce fistuly a 1–4 zápalových nodulov alebo 1 absces či secernujúca fistula a žiadne zápalové noduly
Stredne závažná/ závažná HS	**PGA 3:** žiadne abscesy, žiadne secernujúce fistuly a ≥ 5 zápalových nodulov alebo 1 absces secernujúca fistula a ≥ 1 zápalový nodul alebo 2–5 abscesov alebo secernujúcich fistúl a < 10 zápalových nodulov
	PGA 4: 2–5 abscesov alebo secernujúcich fistúl a ≥ 10 zápalových nodulov
Veľmi závažná HS	**PGA 5:** > 5 abscesov alebo secernujúcich fistúl

liečba úspešná, ak je po 4 mesiacoch prítomná aspoň 50% redukcia počtu abscesov a nodozít, nepribudne žiaden nový absces či fistulácia, novo vytvorené nodozity sú akceptované (10).

Špecifiká HS v spolupráci s onkológom

Klinické prejavy HS môžu imitovať kožnú neopláziu (Obr. 8, 9). Na druhej strane, jednou z možných komplikácií HS je rozvoj spinocelulárneho karcinómu (SCC) (Tab. 3) a lymfómov, predovšetkým ide o non-Hodgkinov lymfóm (27). HS má väčšiu prevalenciu u žien, avšak SCC transformácia je častejšia u mužov, hlavne perianálne, perineálne a v gluteálnej oblasti (Obr. 7). V literatúre boli popísané aj prípady SCC vulvy. Priemerná dĺžka trvania HS do diagnostikovania SCC vulvy sa pohybuje okolo 25 rokov, čo ukazuje na potrebu myslieť na túto komplikáciu a jej včasnú diagnostiku. Tieto lokality sú viac exponované bakteriálnej, mykotickej alebo vírusovej expozícii, čo môže potencovať chronický zápal a rozvoj SCC. HPV infekcia býva významný kofaktor. V kontexte s HS je vhodná diskusia aj o HPV vakcinácii, nakoľko sa ukázal profitujúci profil pomeru benefit – riziko, ako prevencia rakoviny krčka maternice a anogenitálnej intraepiteliálnej neoplázie, ako aj invazívneho análneho karcinómu. Imunosupresívna terapia sa popri chronickej infekcii a fajčení ukazuje ako ďalší rizikový faktor neoplázie (11).

Na stanovenie diagnózy SCC je potrebné vyšetrenie celého kožného povrchu, dermatoskopické vyšetrenie, palpácia in-tranzitnej cesty regionálnych lymfatických uzlín a podľa rozsahu nálezu ďalšie zobrazovacie vyšetrovania podoprené výsledkom histologického vyšetrenia.

Primárna rádioterapia sa môže zvoliť u pacientov, ktorí nie sú vhodní na chirurgickú liečbu (lokálne pokročilé ochorenie, komorbidity, odmietnutie chirurgického zákroku), alebo v prípadoch, kedy nie je možná kuratívna chirurgia, prípadne by bol takýto výkon mutilujúci.

Rádioterapia (RT) je účinnou metódou v liečbe zhubných nádorov, sprevádza ju však viacero vedľajších nežiaducich účinkov, medzi ktoré patrí aj radiačné poškodenie kože (Obr. 10) (13).

Systémová liečba lokálne pokročilého cSCC (lacSCC) pacientov nevhodných na kuratívnu RAT alebo pacientov s metastatickým cSCC (mcSCC), ako aj inoperabilitou, zahŕňa imunoterapiu cemiplimabom. Pri jej zlyhaní, alebo intolerancii je druhou voľbou cielená liečba inhibítormi epidermálneho rastového faktora (EGFRI) cetuximabom. Cetuximab v kombinácii s chemoteraipu (preferujú sa

Tab. 3. *WHO klasifikácia (2018) kožných nádorov pre skvamocelulárny karcinóm (12)*

Keratoakantóm (dobre diferencovaný SCC)
Verukózny SCC
Vretenobunkový SCC
Svetlobunkový SCC
Adenoskvamózny SCC
SCC so sarkomatoidnou diferenciáciou
Lymphoepithelioma-like karcinóm
Pseudovaskulárny SCC
SCC s osteoklastmi-like obrovskými bunkami
SCC in situ (morbus Bowen)

Obr. 7. *SCC v teréne Hidradenitis suppurativa (zdroj: archív Kl. dermatovenerológie UNLP Košice)*



Obr. 8. *HS s prejavmi na prsníku imitujúce neopláziu (zdroj: archív Kl. dermatovenerológie UNLP Košice)*



Obr. 9. *Intermamárne postihnutie HS (zdroj: archív Kl. dermatovenerológie UNLP Košice)*



Obr. 10. *Prejavy radiačnej dermatitídy u pacientky po RT pre SCC vulvy (zdroj: archív Kl. dermatovenerológie UNLP Košice)*



Obr. 11. *Melanoma in situ v teréne HS (zdroj: archív Kl. dermatovenerológie UNLP Košice)*



lieky na báze platiny) alebo RT sa favorizuje proti monoterapii cetuximabom (12, 14, 28).

Kožná toxicita vyvolaná liečbou EGFRI je pomerne častá, aj keď táto liečba prináša pre pacientov nové liečebné modality. Sumárne možno prejavy kožnej toxicity pri ich podávaní označiť ako PRIDE syndróm (Papulopustular rash, paronychia, Regulatory changes hair, Itching and Dryness caused by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors). Klinicky sa prejavia ako papulopustulózny exantém, paronýchiá, zmeny vlasov, svrbenie a suchosť kože (13).

U pacientov je v teréne chronického zápalu potrebný zvýšený monitoring kože na detekciu predovšetkým nemalanómových nádorov kože, ale aj malígneho melanómu (Obr. 11). Obzvlášť aj počas biologickej liečby, v dôsledku jej imunosupresívneho účinku, sa odporúča samo vyšetrenie znamienok 1× mesačne, odborné dermatoskopické vyšetrenie každých 6 mesiacov (15).

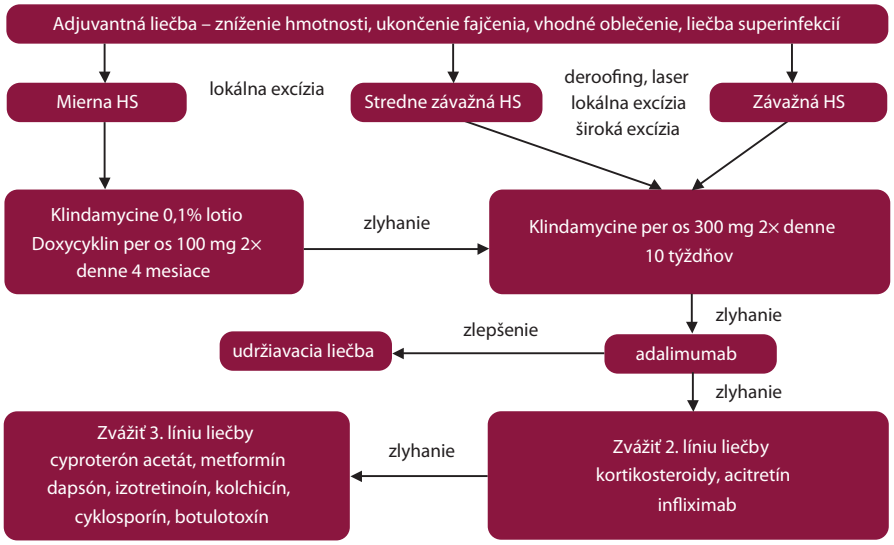
V teréne zápalových prejavov HS môžu byť maskované aj kožné metastázy viscerálnych tumorov. Boli referované kožné metastázy adenokarcinómu prsníka maskované prejavmi HS. Okrem nodozít a ulcerácií pripomínajúce HS, okultný karcinóm prsníka sa môže skrývať aj za iné chronicky relabujúce, prípadne torpídne prebiehajúce kožné diagnózy, ako napr. periorálnu dermatitídu, angioedém, sklerodermu, figurátne erytémy či alopéciu. Alarmujúce môžu byť aj recidivujúce či zle sa hojace bakteriálne infekcie (akútna paronýchia, celulitída), vírusové infekcie (varicella-zoster) a vaskulárne lézie (pyogénny granulóm, vaskulitída, lymphangioma circumscriptum) (16).

Terapia HS

Voľbu liečby ovplyvňuje stupeň závažnosti ochorenia a lokalizácia prejavov. Komplexným prehľadom, ako postupovať, sú Európske S1 odporúčania pre liečbu HS (Tab 4). Vo všeobecnosti je liečba medikamentózna, adjuvantná a chirurgická. Liečba spočíva v dvoch základných cieľoch: liečba existujúcich lézií a zabránenie vzniku nových prejavov (2).

V literatúre máme izolované údaje o použití aj iných biologických liekov (anakinra – inhibítor IL1, golimumab – TNF-blokátor, guselkumab – inhibítor IL-23, ustekinumab – inhibítor IL 12/23, secukinumab -inhibítor IL-17, brodalumab – inhibítor IL-17, bimekizumab – inhibítor IL-17A a IL-17F) (3, 17).

Tab. 4. *Modifikovaný algoritmus liečby HS (spracované podľa 3, 17)*



Súčasťou komplexného manažmentu pacienta s HS je aj liečba bolesti a psychosociálna podpora.

Veľká metaanalýza (40 307 pacientov s HS) autorov Machado a kolektívu zahrňujúca dáta z Nemecka, Veľkej Británie, Izraela, Holandska, Poľska a USA ukazuje nasledujúce údaje: prevalencia depresie bola 16,9 % a anxiety 4,9 %. Pridružené suicidálne myšlienky, či pocity rezignácie nie sú zriedkavé. Nespavosť môže byť varovný signál nie len pre počínajúcu depresiu, či úzkosť, ale aj signál citlivo odporučiť pacienta na psychologickú, či psychiatrickú konzultáciu. Absencia intímneho partnerského života so svojimi dôsledkami (kumulácia vnútorného napätia a iné), je významným rizikovým faktorom vzniku psychických porúch (18).

Bolesť je dominantným klinickým príznakom tohto ochorenia a je výsledkom pôsobenia viacerých faktorov (19).

Ak je nedostatočne kontrolovaná, významne negatívne ovplyvňuje kvalitu života pacientov s HS. V medzinárodnom prieskume väčšina z 1 299 pacientov uviedlo, že ich bolesť je stredne silná až silná a 4,5 % pacientov ju označilo za najhoršiu možnú (16). Chronická bolesť môže byť ešte zhoršovaná atakmi akútnej bolesti pri exacerbácii ochorenia vyžadujúcej chirurgickú intervenciu, či bolestivé prevăzy (20).

Terapeutická výzva HS pri onkologickom ochorení

Po zlyhaní lokálnej terapie, liečba stredne ťažkej a ťažkej formy HS, u pacientov s onkologickou diagnózou v osobnej anamnéze, môže byť terapeutickou výzvou v rukách dermatológa, vyžadujúcu si úzku spoluprácu s onkológom.

Najčastejšie používanou systémovou medikáciou je antimikrobiálna liečba, ktorá má okrem bakteriostatického účinku aj určitý imunomodulačný a protizápalový efekt. Najčastejšie používaná je terapia klindamycinom v dávke 2 × 300 mg na deň alebo doxycyklínom v dávke 200 mg denne, odporúča sa dlhodobejšie 10–12 týždňová liečba. Niekoľko štúdií vykázalo aj účinnosť kombinovanej terapie rimfapicin/klindamycín s klinickým zlepšením 63–85 %.

Francúzska štúdia s iným intravenóznym antibiotikom ertapenemom 1 g denne po obdobie 6 týždňov uvádza signifikantnú redukciu PGA skóre. Z antimikrobiálnych liekov sú v literatúre uvádzané trojkombinácia metronidazol/moxifloxacín/rifampicín a dapsón (3).

Zo skupiny tzv. „malých molekúl" s limitovaným efektom môžeme spomenúť antiandrogénové kontraceptíva, metformín, spironolaktón, retinoidy – acitretín a isotretionín, glukonát zinku a kolchicín (21).

Ďalšou nebiologickou molekulou v liečbe HS je apremilast, ktorý zatiaľ v uvedenej indikácii nie je registrovaný. V dávke 2 × 30 mg denne podávanej 24 týždňov 20 pacientom 65 % dosiahlo minimálne 30 % zlepšenie skó-

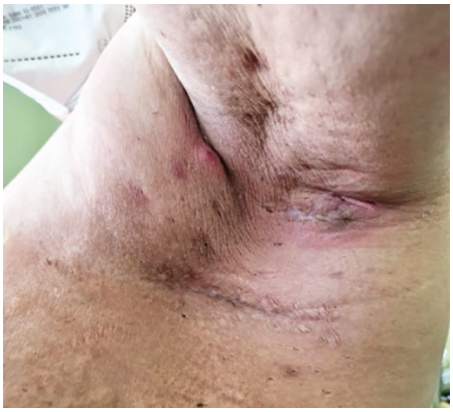
Obr. 12. *Pacientka s karcinómom prsníka, s prejavmi hidradenitis suppurativa v axile (zdroj: archív Kl. dermatovenerológie UNLP Košice)*



Obr. 13. *Pacientka s karcinómom prsníka po chemoterapii a rádioterapii s metastázou v os sacrum (dg. stanovená r. 2021) s prejavmi HS Hurley II, indikovaná na nonbiologickú liečbu (zdroj: archív Kl. dermatovenerológie UNLP Košice)*



Obr. 14. *Prejavy hidradenitídy v zmysle zapálených nodozít, abscesov a drenujúcej fistuly v axile u onkologickej pacientky s karcinómom prsníka (zdroj: archív Kl. dermatovenerológie UNLP Košice)*



re HISCR30 v 16 a 24 týždni. Signifikantne sa redukovalo PGA skóre, skóre bolesti a index kvality života (Obr. 12–14) (22).

Použitie biologickej liečby zo skupiny inhibítorov TNF-alfa u pacientov s akýmkoľvek typom malignity v osobnej anamnéze, vrátane karcinómu prsníka, hodnotili viaceré observačné štúdie.

Jedna správa o používaní adalimumabu u pacientky s anamnézou karcinómu prsníka bola popísaná v záveroch z 20-týždňovej štúdie. Táto štúdia hodnotila účinnosť a bezpečnosť adalimumabu podávaného ako monoterapia 40 mg každý druhý týždeň u 9 pacientov s psoriázou a psoriatickou artritídou, ktorí boli rezistentí na liečbu. Do tejto štúdie bola zaradená 46-ročná pacientka s anamnézou infiltrujúceho intraduktálneho karcinómu prsníka, ktorý bol v kompletnej remisii na začiatku štúdie po liečbe trvajúcej 20 mesiacov pred započatím podávania adalimumabu. Po liečbe adalimumabom trvajúcej 1 rok za starostlivého pozorovania sa u nej neprejavil žiaden dôkaz recidívy karcinómu (23).

Micic a kolektív, vo svojej práci publikovali systematický prehľad a metaanalýzu 9 pozorovacích štúdií v anglickom jazyku, zahrňujúcich pacientov s anamnézou rakoviny, vystavených liečbe anti-TNF s hodnotením rizika novej rakoviny alebo recidívy rakoviny. Súhrnný pomer incidencie novej, alebo rekurentnej rakoviny medzi jedincami s anamnézou rakoviny, vystavenými anti-TNF liečbe, sa významne nelíšil v porovnaní s kontrolnými terapiami (pomer miery incidencie 0,90). V závere teda možno povedať, že je toto riziko podobné riziku pri využití nebiologických terapiách modifikujúcich imunitne podmienené ochorenia (24).

Je však potrebné myslieť aj na to, že u pacientov s HS liečených TNF inhibítormi, s negatívnou onkologickou osobnou anamnézou, boli počas biologickej liečby zaznamenané malignity vrátane lymfómov, nemelanómového karcinómu kože, melanómu, leukémie, hepatosplenického T-bunkového lymfómu a karcinómu z Merkelových buniek (MCC, neuroendokrinný karcinóm kože) (25).

V prehľadovej práci z roku 2022, prezentuje Pellegrini a kolektív štúdiu so secukinumabom v dĺžke trvania 144 týždňov, do ktorej bolo zapojených 42 pacientov so stredne ťažkou a ťažkou psoriázou s osobnou anamnézou malignity. Z týchto pacientov, bolo 27 mužov a 15 žien. Všetkých 42 pacientov dosiahlo 24 týždeň liečby, 34 z 42 pacientov dosiahlo 48 týždňov terapie secukinumabom, 19,0 % pacientov 96 týždňov a 3 pacienti 144 týždňov terapie.

Priemerný interval medzi diagnózou malignity a začiatkom liečby secukinumabom bol 3,3 ± 3,5 roka. Väčšina prípadov bola v začiatočnom štádiu ochorenia, iba 2 pacienti mali vzdialené metastázy. Z celkového počtu účastníkov štúdie, 8 malo anamnézu malígneho melanómu, 7 anamnézu rakoviny prsníka a kolorektálneho karcinómu, 5 karcinómu močového mechúra, 5 pacientov anamnézu rakoviny pľúc, 4 prípady histórie karcinómu prostaty, 3 karcinómy obličiek a po jednom prípade histórie rakoviny maternice, semeníkov a lymfóm. Malignita bola detekovaná za posledných 5 rokov u 21 pacientov (56,8 %), v období 10 rokov u 37 pacientov (88,1 %).

Počas sledovania liečby secukinumabom, nebol zaznamenaný žiaden relaps malignity, ani progresia u pacientov s metastatickým postihnutím. U 3 pacientov sa počas liečby zaznamenala nová malignita, ktorá nemala súvislosť z predchádzajúcou onkologickou diagnózou.

Prvý z nich bol predtým diagnostikovaný pre malígny melanóm, T2bNOMO vo veku 60 rokov, následne v 72 týždni liečby secukinumabom sa u pacienta potvrdil malobunkový karcinóm pľúc. Predošlá terapia zahŕňala 6 mesačnú liečbu cyklosporínom A, 12 mesačnú liečbu methotrexátom a ako posledná liečba, pred zahájením secukinumabu, bola 18 mesačná liečba infliximabom. Druhou bola pacientka s históriou mucinózneho karcinómu prsníka, T2N0M0, liečená rádioterapiou, druhou malignitou u nej v 96 týždni liečby secukinumabom bol duktálny karcinóm prsníka TisN0M0, riešená mastektómiou. V predchádzajúcej liečbe, pred secukinumabom, bola liečená cyklosporínom A po dobu 6 mesiacov a adalimumabom. Tretím pacientom s novo diagnostikovaným glioblastómom v 144 týždni liečby bol pacient, ktorý mal v osobnej anamnéze stav po prekonaní karcinómu prostaty (T2cN0M0) vo veku 50 rokov, v predchádzajúcej terapii dostával methotrexát po dobu 12 mesiacov.

Rozhodnutie o biologickej liečbe z rady inhibítorov interleukínov u pacientov s osobnou históriou malignity, je na dôslednom zvážení pomeru rizika-benefitu pre pacienta a bezpečnostného profilu liečby. V tomto čase chýbajú dlhšie relevantné klinické štúdie s väčšou skupinou pacientov (26).

Z chirurgických metód využívaných pri HS sa v literatúre uvádza deroofing, t. j. odstránenie kožného krytu fistúl a abscesov s následným hojením per secundam. Ďalej je to excízia skalpelom, elektrochirugicky alebo pomocou CO_2 lasera, excízia šetriaca kožu v kombinácii s elektrochirugickým pelengom a fototermolýza folikulárnej jednotky Nd:YAG laserom (3). Niekedy je radikálny chirurgický výkon jedinou kurabilnou metódou (2).

Záver

Niektoré zdroje uvádzajú ako priemernú dobu správnej diagnostiky pacienta s HS 7,5 roka. Práve včasná diagnostika a liečba v počiatočných prejavoch je kľúčová z hľadiska kontroly zápalovej aktivity ochorenia a ďalšej prognózy. Dôsledný monitoring komorbidít a komplikácií HS, ktoré vychádzajú zo samotného ochorenia, ale aj jeho liečby, môže byť rozhodujúci pre kvalitu života pacienta s týmto vyčerpávajúcim ochorením. U všetkých pacientov s pokročilým ochorením je potrebný multidisciplinárny prístup.

LITERATÚRA

1. Péčová K. Hidradenitis suppurativa – biologická liečba. Dermatol.prax. 2016;10(4):126-129.
2. Urbanček S, Vorčáková K. Aktuálna farmakoterapia Hidradenitis suppurativa. Dermatol.prax. 2022;16(1):14-16.
3. Vorčáková K, Péčová K, Madleňák M, et al. Hidradenitis suppurativa – terapeutická výzva pre dermatológa. Dermatol. Prax. 2021;15(2):62-67.
4. Van der Zee HH, Riuter L, Broecke DG, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor alfa, interleukin 1 beta in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF alfa and Il beta. Brit jour. of Derm. 2011;164:1292-1298.
5. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 2015;73(5)(suppl 1):S8-S11. doi:10..1016/j.jaad.2015.07.045.
6. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Results from two case-control studies. J Am Acad Dermatol. 2008;59:596-601.
7. Walter A, Meissner M, Kaufmann R et al. Hidradenitis Suppurativa after radical surgery – long term follow up for recurrences and associated factors. Dermatol Surg. 2018;44(10):1323-1331.
8. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et al. Original Articles North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. J Am Dermatology. 2019;81:76-90.
9. Garag A, Neuren E, Strunk A. Hidradenitis suppurativa Is Associated with Polycystic Ovary Syndrome: A Population-Based Analysis in the United States. Journal of Investigative Dermatology. 2018;138:1288-1292.
10. Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatement. Br J Dermatol. 2014;171:1434-1442.
11. Sevray M, Dupre PF, Le Flahec G, et al. Vulvar squamosus cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa in a young woman. JAAD Case Reports. 2019;5:999-1001.
12. Schmitz L, et al. Histologicl classification of cutaneus squamous cell carcinomas with different severity. J Eur Acad Dermatol Veereol. 2019;8:11-15. doi: 10.1111/jdv.15950.
13. Ivanková B, Baloghová J. Nežiadúce kožné prejavy onkologickej liečby. Čes. Dermatovenerol. 2022;12(1):25-29.
14. Poláková K, Murárová Z. Štandardné postupy. Manažment nemelanómovej rakoviny kože. Rakovina z keratinocytov. Manažment kožného skvamocelulárneho karcinómu. MZ SR; 2021.
15. Passarelli A, Mannavola F, Stucci LS, et al. Immune system and melanoma biology: a balance between immunosurvieillance and immune escape. Oncotarget. 2017;8(62): 106132-106142.
16. Cohen-Kurzock PR, et al. Cutaneous Metastatic Breast Cancer Masked by Hidradenitis suppurativa. Cureus 2021;13(1): e12862. doi: 10.7759/cureus.12862.
17. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J. Eur. Acad Dermatology venereol. 2015;29:619-644.
18. Machado MO, et al. Depression and Anxiety in Adults With Hidradenitis Suppurativa, A Systemic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2019;155(8):939-945.
19. Garg A, Neuren E, Cha D, et al. Evaluating patients' unmet needs in hidradenitis suppurativa: Results from the Global Survey Of Impact and Healthcare Needs (VOICE) Project. J Am Acad Dermatol. 2020;82:366-376.
20. Savage KT, Singh V, Patel ZS, et al. Pain management in hidradenitis suppurativa and a proposed treatment algorithm. J Am Acad Dermatol. 2021;85(1):187-199.
21. Amat-Samaranch V, Agut-Busquet E, Vilarrasa E, et al. New perspectives on the treatment of hidradenitis suppurativa. Ther Adv Chronic Dis. 2021;12:1-34.
22. Kerdel FR, Azevedo FA, Kerdel Don C, et al. Apremilast for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa in a prospective, open – label, phase 2 study. J Drugs Dermatol. 2019;18(2):170-176.
23. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF alpha blockers in adults with Rheumatoid arhtritis (update of previous guidelines of April 2001). Rheumatology (Oxford). 2005;44(2):157-163.
24. Micic D, Kamaki Y, Alavanja A, et al. Risk of Cancer Recurrance Among Individuals Exposed to Antitumor Necrosis Factor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. J Clin Gastroenterol. 2019; 53(1):e1-e11. doi:10.1097/MCG.0000000000000865.
25. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recomandations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(5):625-639.
26. Pellegrini Ch, Esposito M, Rossi E, et al. Secukinumab in Patients with Psoriasis and a Personal History of Malignancy: A Multicenter Real-Life Observational Study. Dermatol Ther. 2022;12:2613-2626.
27. Tannenbaum R, Strunk A, Garg A. Association Between Hidradenitis suppurativa and Lymphoma. JAMA Dermatol. 2019;155(5):624-625.
28. Stratigos A, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. Eueopean Journal of Cancer. 2020;128:(83-102).



https://doi.org/10.36290/xon.2023.069

Metastatický extragonadální choriokarcinom s život ohrožujícími komplikacemi u mladého pacienta: intenzivní léčebný postup vedoucí k remisi onemocnění

Martin Gryc, Michal Eid, Štěpán Tuček
Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

Extragonadální nádory ze zárodečných buněk jsou vzácná, ale často agresivní onemocnění, která vyžadují časnou diagnostiku a intenzivní terapii. Do této skupiny patří i extragonadální choriokarcinom, který je spojován především s ženským pohlavím v období gestace, může se však vyskytovat i u mužů. V naší kazuistice popisujeme případ mladého pacienta s „high-volume" metastatickým extragonadálním choriokarcinomem, který i přes život ohrožující komplikace po intenzivní terapii dosáhl celkové remise onemocnění.

Klíčová slova: extragonadální nádory, nádory mediastina, choriokarcinom, chemoterapie, choriokarcinomový syndrom.

Metastatic extragonadal choriocarcinoma associated with life – threatening complications in a young patient: a disease remission as a result of an intensive treatment

Extragonadal germ cell tumors are uncommon but often agressive diseases, which require rapid diagnostics and intensive treatment. This group includes also extragonadal choriocarcinoma, known especially in women in pregnancy, but it may occur also in men. We report a case of a young patient with „high-volume" metastatic extragonadal choriocarcinoma. His disease is in remission after an intensive treatment despite live threatening complications.

Key words: extragonadal tumors, mediastinal tumors, choriocarcinoma, chemotherapy, choriocarcinoma syndrome.

Úvod

Extragonadální nádory ze zárodečných buněk (extragonadal germ cell tumors – EGCTs) jsou poměrně vzácnou skupinou malignit vznikající v anatomických lokalizacích mimo gonády. Abychom tyto nádory označili za extragonadální, musí být zároveň splněna podmínka nepřítomnosti primárního tumoru v pohlavních orgánech pacienta. Incidence se udává mezi 1,8–3,4/1 milion s větším postižením u mužů. Do skupiny extragonadálních nádorů řadíme dvě podskupiny – seminomy a neseminomové nádory. Podskupina seminomů zahrnuje pouze klasický seminom. Mezi nonseminomové nádory patří embryonální karcinomy, nádory ze žloutkového váčku, teratomy a choriokarcinomy. Pokud je v nádorové tkáni prokázán více než jeden z těchto histologických podtypů, hovoříme o smíšeném nádoru ze zárodečných buněk. Mezi gonadálními a extragonadálními nádory existuje morfologicky řada podobností, nicméně současné poznatky ukazují na značně odlišné biologické chování těchto dvou skupin neoplazií, přičemž nádory primárně extragonadální se vyznačují horší prognózou (1, 2).

EGCTs vznikají typicky v oblastech středočárových struktur, jako je centrální nervový systém, mediastinum nebo retroperitoneum. Nejčastějším místem vzniku je mediastinum, kde je diagnostikováno 50–70 % těchto nádorů (3). Velmi vzácně tyto malignity vznikají například v močovém měchýři, ledvině či děloze (1). Z mediastinálních EGCTs je histologicky nejčastěji prokázán zralý teratom. Ve více než 90 % případů jsou pacienty s EGCTs muži ve věku 20–35 let (3).

Existuje několik hypotéz vysvětlujících etiopatogenezi EGCTs. Nejčastěji je uváděna a akceptována tzv. embryonální geneze těchto nádorů, kdy v období embryonálního vývoje primordiální zárodečné buňky migrují

MUDr. Martin Gryc
Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno
Gryc.Martin@fnbrno.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):369-372
Článek přijat redakcí: 31. 7. 2023
Článek přijat k publikaci: 4. 9. 2023

do místa vzniku budoucích pohlavních orgánů, ale i do ostatních míst v oblasti střední čáry a některé z nich dlouhodobě přežívají. Pokud v budoucnu dojde k maligní transformaci těchto reziduálních primordiálních zárodečných buněk v oblasti střední čáry mimo gonády, dochází ke vzniku EGCTs. Další teorie například popisuje i možnost, kdy může být metastáza primárního nádoru, který se nacházel v gonádách, interpretována jako primární EGCT, když v mezidobí dojde k regresi skutečného primárního nádoru v pohlavních orgánech. Tuto teorii podporují některé histologické nálezy, kdy byly ve varlatech pacientů s domnělými primárními EGCTs popsány jizvy či vazivová tkáň, které by mohly poukazovat na předchozí přítomnost nádorové infiltrace, která spontánně zregredovala (4).

Klinická manifestace EGCTs se liší dle jejich anatomické lokalizace. Tyto nádory se často projeví symptomy až v pokročilých stadiích, vzácněji jsou náhodným nálezem při jiných diagnosticko-terapeutických výkonech. Nádory lokalizované v mediastinu se nejčastěji prezentují dušností, bolestí na hrudi, kašlem, horečkou či syndromem horní duté žíly. V retroperitoneu se typicky projevují bolestmi břicha a zad, hubnutím, horečkou a trombózou dolní duté žíly (5).

Standardním terapeutickým přístupem u EGCTs je chirurgická revize a systémová chemoterapie na bázi platiny. Základem je režim BEP (bleomycin, etoposid, cisplatina). V případě neresekability je indikováno zahájení léčby systémovou terapií s následným zvážením resekce případného rezidua choroby (6).

V případě primárních EGCTs mají lepší prognózu a na léčbu lépe odpovídají nádory čistě seminomové v důsledku jejich vysoké citlivosti na chemoterapii. Například u mediastinálních seminomů některá data v tomto případě udávají 5leté celkové přežívání (OS) větší než 71 % (7). U neseminomových mediastinálních nádorů je naopak celkové 5leté OS 45 %. Je to dáno jejich nižší citlivostí k platinovým derivátům (5). Recidiva onemocnění pak značí rezistenci k léčbě a prognóza se tímto logicky dále zhoršuje. U primárně retroperitoneálních nádorů je prognóza ve srovnání s těmi mediastinálními lepší a je zhruba srovnatelná s prognózou metastatického primárně gonadálního nádoru (8). Jedním z vysvětlení agresivnějšího chování neseminomových EGCTs ve srovnání s těmi gonadálními je i odlišný genomický profil těchto malignit, kdy jsou u primárně extragonadálních nonseminomů popisovány častější mutace v genech TP53 či PIK3CA (6).

V následujícím textu popisujeme případ mladého pacienta s „high-volume" metastatickým extragonadálním choriokarcinomem s četnými komplikacemi, který po intenzivní terapii dosáhl celkové remise onemocnění.

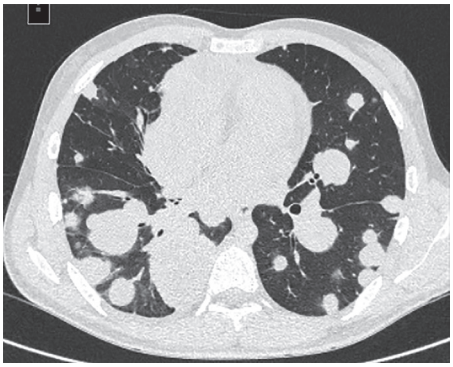
Popis případu

Mladý a dosud zcela zdravý pacient, narozen v roce 1998, byl od března 2021 došetřován pro nově vzniklou dušnost a febrilie. V rámci došetřování podstoupil CTAG (CT s angiografií) plic, kde byla vyloučena plicní embolie, nicméně jako vedlejší nález byly popsány ložiskové infiltráty plic bilaterálně velikosti až 8 cm, infiltrace mediastina a solitární ložisko ve slezině, dále oboustranná gynekomastie (Obr. 1). Vzhledem k uvedeným nálezům jsme v rámci stagingu doplnili CT břicha, kde byl nález mimo ložisko ve slezině bez jasné patologie. Ultrazvuk skrota byl bez nálezu ložiska. Dále jsme doplnili vyšetření na onkomarkery s nálezem výrazné elevace lidského choriogonadotropinu (hCG) – 189 tis. U/l (horní hranice normy 5 U/l) i laktátdehydrogenázy (LD) – 18 µkat/l (normální rozmezí 2,25–3,75 µkat/l). V diferenciální diagnostice jsme tedy na prvním místě pomýšleli na germinální tumor. Vzhledem k nutnosti histologické verifikace byla naplánována biopsie cestou videoasistované torakoskopie (VATS).

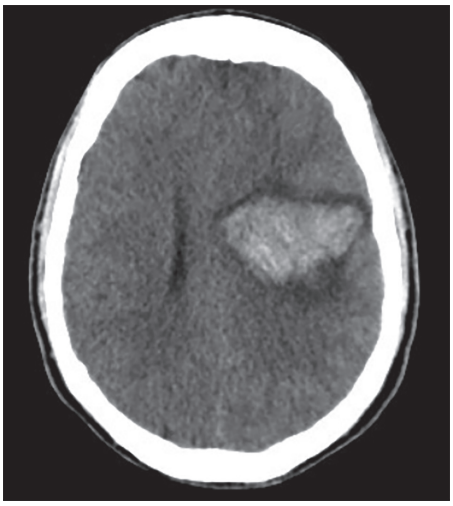
Průběh došetření byl však na začátku provázen závažnou komplikací, kdy došlo k náhlému rozvoji hyperventilace, afázie a pravostranné hemiparézy. Akutní CT mozku prokázalo rozsáhlý intracerebrální hematom fronto-parietálně vlevo s provalením do levé postranní komory, dále byl popsán hemocefalus a přesun středočárových struktur doprava (Obr. 2). Vzhledem k rozsahu postižení chorobou a vysoké hodnotě onkomarkerů byl nález uzavřen jako prokrvácení v oblasti mozkové metastázy. Cestou neurochirurgie byla provedena akutní evakuace hematomu i s odběrem části prokrvácené mozkové tkáně na histologickou verifikaci. Bohužel kromě koagula nebyla patologem nalezena žádná nádorová buňka. I přes akutní intervenci byla u pacienta v dalším průběhu pozorována přetrvávající expresivní afázie a pravostranná hemiplegie.

Následně byla u pacienta provedena již dříve plánovaná VATS s resekcí části dolního laloku pravé plíce současně s biopsií mediastina za účelem histologické verifikace nádorového procesu. Vzhledem k velké nádorové náloži, CNS postižení, vysokým onkomarkerům a postupně se horšícímu stavu bylo následně indikováno zahájení systémové chemoterapie z vitální indikace, a to ještě bez znalosti definitivní histologie. Léčba byla zahájena monochemoterapií karboplatinou AUC5 s redukcí. Aplikace však nevedla k úlevě od potíží a klinické odpovědi. Nadále progredovala respirační insuficience postupně až s nutností orotracheální intubace a umělé plicní ventilace (UPV). Dále se rozvíjela oběhová nestabilita s nutnosti podávání katecholaminů. Na Rtg.

Obr. 1. *CTAG plic z března 2021 s bilaterálními plicními ložisky velikosti až 8 cm (obrazová dokumentace byla použita se svolením KRNM FN Brno)*



Obr. 2. *CT mozku s nálezem rozsáhlého intracerebrálního hematomu fronto-parietálně vlevo s provalením do levé postranní komory z dubna 2021 (obrazová dokumentace byla použita se svolením KRNM FN Brno)*



hrudníku byla popsána další progrese nálezu na plicích a pacient se nacházel celkově v kritickém stavu pod obrazem multiorgánového selhání. I přes všechny tyto život ohrožující komplikace bylo rozhodnuto o intenzifikaci terapie v krátkém odstupu 5 dní od aplikace karboplatiny, a to přidáním etoposidu v dávce 100 mg/m^2 do kombinace.

Tento postup byl již efektivní. Stav pacienta se začal zlepšovat a byl následně odpojen od UPV. Navíc byl laboratorně během 2 týdnů pozorován výrazný pokles hCG. Histologicky byl ze vzorku pravé plíce a mediastina verifikován čistý choriokarcinom a vzhledem k absenci postižení varlat byla diagnóza pacienta definitivně uzavřena jako primární metastatický extragonadální choriokarcinom s origem v mediastinu. Pro výše popsaný příznivý klinický a laboratorní efekt léčby pacient 3 týdny od podání karboplatiny s etoposidem pokračoval dále v chemoterapii, a to 3 cykly v dávce cisplatiny 20 mg/m^2, která byla zavedena namísto karboplatiny pro předchozí výraznou hematotoxicitu, a etoposidu 100 mg/m^2. Od klasického režimu BEP bylo upuštěno vzhledem k masivnímu plicnímu postižení a potenciální plicní toxicitě bleomycinu. Paralelně s chemoterapií pacient zahájil rehabilitaci a logopedickou péči.

V průběhu terapie podstoupil náš nemocný vzhledem k metastatickému postižení mozku i radioterapii neurokrania, nejprve v akutním režimu v dávce 5,0 Gy na Rtg. zářiči, následně po stabilizaci stavu v dávce 6×3,0 Gy na lineárním urychlovači. Po zlepšení jsme chemoterapii dále intenzifikovali, a to na základě ESMO doporučení pro gestační trofoblastické nemoci z roku 2013 pro high-risk pacienty v režimu EMA/CO (etoposid, metotrexát, aktinomycin D, cyklofosfamid a vinkristin). Od intenzivní terapie v tomto režimu bylo zpočátku upuštěno pro nevyhovující celkový stav nemocného a pro přidružené komplikace. Pacient absolvoval celkem 10 cyklů této chemoterapie, byla ukončena v říjnu 2021 po úplné normalizaci nádorových markerů. V průběhu chemoterapie bylo také pokračováno v intenzivní rehabilitaci s efektem mírného zlepšení motoriky. Restagingové PET/MRI potvrdilo výraznou morfologickou regresi nálezu. Přetrvávala pouze zvýšená metabolická aktivita v plicích a mediastinu. Pacient byl dále pečlivě dispenzarizován cestou naší onkologické ambulance. Podle následujících restagingových PET/MRI vyšetření docházelo postupně k další morfologické a metabolické regresi nálezu (Obr. 3). Poslední klinickou kontrolu na našem pracovišti pacient absolvoval v červnu 2023, kdy trvá remise onemocnění, a pokračuje v rehabilitaci pro přetrvávající pravostrannou hemiparézu a expresivní afázii.

Diskuze a závěr

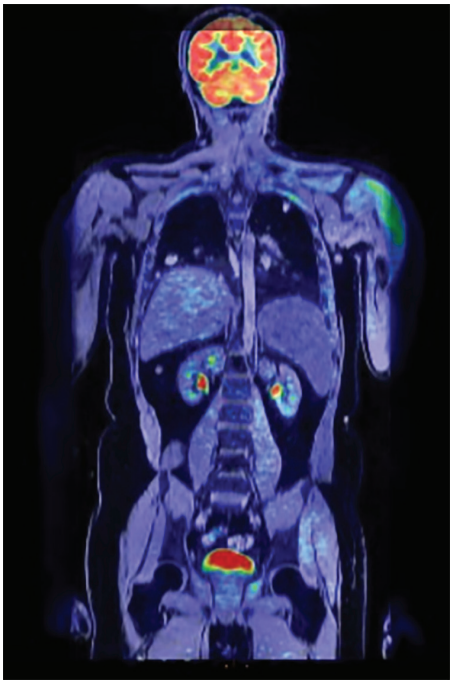
Naše kazuistika popisuje případ mladého pacienta s vysoce agresivním metastatickým extragonadálním choriokarcinomem, kdy zejména v úvodu diagnostiku a terapii značně limitovaly život ohrožující komplikace včetně intracerebrálního krvácení z mozkové metastázy. I když jde o vysoce agresivní onemocnění s nepříznivou prognózou, náš pacient je téměř 2 roky po ukončení intenzivní onkologické terapie v kompletní remisi. Bohužel nadále trvá neurologický deficit v důsledku již zmíněné intracerebrální hemoragie. Za zatím úspěšnou léčbou jistě stojí multimodální přístup za použití intenzivní chemoterapie, radioterapie a maximální podpůrné terapie a podpory ze strany rodiny pacienta, v důsledku čehož se zlepšil celkový výkonnostní stav našeho nemocného. Kazuistika také ukazuje na nutnost značné individualizace léčby a úpravy dávkování cytostatik v průběhu terapie dle aktuálního klinického stavu pacienta a přítomnosti případných komplikací.

Choriokarcinom je jako podskupina nonseminomů vzácné vysoce maligní onemocnění. Jeho gestační forma je obecně známá ve spojitosti s ženským pohlavím v období těhotenství. Může se však vyskytovat vzácně i u mužů, kde představuje méně než 5 % všech zárodečných tumorů (9). Extragonadální choriokarcinom u dospělých mužů představuje onemocnění obecně s velmi nepříznivou prognózou s 5letým OS okolo 30 %, což je ještě méně než u ostatních neseminomových EGCTs. Naopak u gestačních forem i při metastatickém postižení běžně dlouhodobě přežívá více než 90 % pacientek (10, 11). I proto našeho pacienta nadále pečlivě dispenzarizujeme vzhledem k vysokému riziku relapsu choroby.

Většina případů extragonadálních choriokarcinomů je bohužel doprovázena vzdálenými metastázami, a to nejčastěji v plicích, játrech a mozku (12). Obecně se jedná o velmi dobře cévami zásobené tumory a jako v případě popsaného v naší kazuistice je léčba často komplikována tzv. choriokarcinomovým syndromem. Ten je spojen s život ohrožujícím krvácení z metastáz choriokarcinomu a přítomností velmi vysokých hladin hCG v séru, který choriokarcinom secernuje. Tato komplikace může nastat spontánně či po zahájení terapie. Jedním z postupů, jak snížit riziko této komplikace, je v úvodu léčby použití redukovaných chemoterapeutických režimů (13).

Léčebný přístup je u choriokarcinomů podobný jako u ostatních nonseminomů, kdy se využívají chemoterapeutické režimy na bázi platiny. Nicméně pro vzácnost onemocnění nejsou doporučení jednotná (9, 14). U gestačních choriokarcinomů je u high-risk pacientek nejčastějším chemoterapeutickým režimem EMA/CO s dobrými výsledky, kdy se celkové přežívání blíží 90 %. Navzdory podobné histologické charakteristice není však tento režim u negestačních choriokarcinomů standardně doporučován, i když byly popsány případy, kde byl tento chemoterapeutický přístup úspěšně použit, včetně naší kazuistiky (14). K tomuto režimu jsme přistoupili pro jeho značnou intenzitu a šanci na léčebnou odpověď při kombinaci různých druhů cytostatik.

Obr. 3. *Poslední restaging PET/MRI z února 2023, popsána výrazná morfologická i metabolická regrese plicních ložisek, regrese mediastinální masy, bez detekce nových ložisek (obrazová dokumentace byla použita se svolením KRNM FN Brno)*



Postupné podávání jednotlivých cytostatik v každém cyklu také umožňuje léčbu individuálně modifikovat při případném výskytu nežádoucích účinků a komplikací.

Naše kazuistika poukazuje na vysokou agresivitu některých primárních extragonadálních tumorů. Tyto malignity vyžadují včasnou diagnostiku a intenzivní terapii. Je třeba předcházet případným komplikacím, které mohou mít nezřídka fatální průběh.

Tato práce byla podpořena grantem č. MUNI/A/1224/2022.

LITERATURA

1. Ronchi A, Cozzolino I, Montella M, et al. Extragonadal germ cell tumors: Not just a matter of location. A review about clinical, molecular and pathological features. Cancer Med. 2019;8(16):6832-6840. doi: 10.1002/cam4.2195. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31568647; PMCID: PMC6853824.
2. Schmoll HJ. Extragonadal germ cell tumors. Ann Oncol. 2002;13 Suppl 4:265-272. doi: 10.1093/annonc/mdf669. PMID: 12401700.
3. Gao Y, Jiang J, Liu Q. Extragonadal malignant germ cell tumors: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 48 cases at a single Chinese institution. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(5):5650-7. PMID: 26191277; PMCID: PMC4503148.
4. Stang A, Trabert B, Wentzensen N, et al. Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973-2007. Int J Androl. 2012;35(4):616-625. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01245.x. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22320869; PMCID: PMC3631107.
5. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. J Clin Oncol. 2002;20(7):1864-1873. doi: 10.1200/JCO.2002.07.062. PMID: 11919246.
6. Lavi A, Winquist E, Nair SM, et al. Primary Mediastinal Germ Cell Tumors-The University of Western Ontario Experience. Curr Oncol. 2020;28(1):78-85. doi: 10.3390/curroncol28010010. PMID: 33704177; PMCID: PMC7816187.
7. Dechaphunkul A, Sakdejayont S, Sathitruangsak C, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Primary Mediastinal Germ Cell Tumors: 10-Years' Experience at a Single Institution with a Bleomycin-Containing Regimen. Oncol Res Treat. 2016;39(11):688-694. doi: 10.1159/000452259. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27855414.
8. Alanee SR, Feldman DR, Russo P, et al. Long-term mortality in patients with germ cell tumors: effect of primary cancer site on cause of death. Urol Oncol. 2014;32(1):26.e9-15. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.09.003. Epub 2013 Feb 12. PMID: 23410944.
9. Qiu J, Jia S, Li G. Incidence and prognosis factors of extragonadal choriocarcinoma in males: a population-based study. Cancer Manag Res. 2018;10:4565-4573. doi: 10.2147/CMAR.S175948. PMID: 30410393; PMCID: PMC6197831.
10. Koilpillai S, Sun TY, Kropf J, et al. A 24-Year-Old Man Presenting with Lung Metastases from a Primary Retroperitoneal Extragonadal Choriocarcinoma. Am J Case Rep. 2022;23:e936288. doi: 10.12659/AJCR.936288. PMID: 35927927; PMCID: PMC9361777.
11. Sala A, Ornaghi S, Delle Marchette M, et al. Gestational Intraplacental Choriocarcinoma in a Term Pregnancy: A Case Report. Cureus. 2022;14(11):e31243. doi: 10.7759/cureus.31243. PMID: 36505145; PMCID: PMC9731319.
12. Zhou HY, Nguyen JK, Ganesan S, et al. Choriocarcinoma of the adrenal gland: A case report. Int J Surg Case Rep. 2015;6C:92-94. doi: 10.1016/j.ijscr.2014.12.018. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25528034; PMCID: PMC4334997.
13. Zeitjian VS, Arslan W, Borja-Alvarez A, et al. Choriocarcinoma Syndrome: A Potentially Fatal Complication of Testicular Cancer. Case Rep Oncol Med. 2019;2019:4092941. doi: 10.1155/2019/4092941. PMID: 30918732; PMCID: PMC6409012.
14. Yun J, Lee SW, Lim SH, et al. Successful treatment of a high-risk nonseminomatous germ cell tumor using etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine: A case report. World J Clin Cases. 2020;8(21):5334-5340. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5334. PMID: 33269267; PMCID: PMC7674725.

Slovo redakce

Milí čtenáři časopisu Onkologie,
rádi bychom vám z redakce poděkovali za přízeň v uplynulém roce,
těší nás zejména stále se zvyšující počet předplatitelů,
který nás utvrzuje v tom, že má naše práce smysl.
Děkujeme redakční radě, která se v tomto roce rovněž rozšířila o nové členy,
za všechny připomínky k edičnímu plánu a perfektní spolupráci.
A také těm nejvíce „anonymním" – recenzentům, kteří si i přes velké pracovní vytížení
našli čas na revizi článků a odborné připomínky.
Jejich seznam za rok 2023 přinášíme níže:

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., MUDr. Ondřej Bílek, doc. MUDr. Otakar Čapoun, FEBU, MUDr. Martin Čerňan, Ph.D., MUDr. Miroslav Důra, Ph.D., MUDr. Michal Eid, doc. MUDr. Karel Ettler, CSc., MUDr. Stanislav John, MUDr. Jana Katolická, Ph.D., MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., Mgr. Pavla Kordulová, MUDr. Juraj Kultan, MUDr. Marián Liberko, MUDr. Zdeněk Linke, MUDr. Monika Náležinská, MUDr. Lenka Ostřížková, MUDr. Ondřej Rohleder, MUDr. Jakub Řezáč, doc. MUDr. Igor Sirák, Ph.D., prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA, MUDr. Martin Špaček,doc. MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D., doc. MUDr. Hana Študentová, Ph.D., MUDr. Silvie Šurková, MUDr. Karel Švojgr, Ph.D., MUDr. Ondřej Venclíček, MUDr. Michal Vočka, Ph.D., MUDr. Miroslav Žiaran

DĚKUJEME, vaše Onkologie

https://doi.org/10.36290/xon.2023.070

Management nežádoucích účinků v průběhu léčby karcinomu anu

Alžběta Hlodáková, Ondřej Kubeček, Jindřich Kopecký
Klinika onkologie a radioterapie, LF a FN Hradec Králové

Spinocelulární karcinom anu představuje vzácné onemocnění gastrointestinálního traktu. Díky přítomnosti časných příznaků, mezi které patří krvácení, bolestivost a pocit rezistence v konečníku, bývá toto onemocnění diagnostikováno v časných stadiích. V současné době je standardním léčebným postupem multimodální přístup, který kombinuje radioterapii a chemoterapii na bázi 5-fluorouracilu s mytomicinem nebo cisplatinou. Prognóza je u většiny pacientů s onemocněním lokalizovaným pouze na anus velmi příznivá, přesto je léčba spjata s jistými riziky. Tato kazuistika popisuje managment širokého spektra komplikací včetně kardiotoxicity spojené s 5-fluorouracilem, rozvoje heparinem indukované trombocytopenie a trombotických komplikací u jinak standardně léčené pacientky pro spinocelulární karcinom anu.

Klíčové slova: spinocelulární karcinom anu, kardiotoxicita, 5-fluorouracil, heparinem indukovaná trombocytopenie, trombóza.

Management of adverse reactions during treatment of anal cancer

Squamous cell carcinoma of the anus is a rare gastrointestinal tract disease. Due to the early presence of symptoms, which include bleeding, soreness and a feeling of resistance in the anus, this disease is usually diagnosed in its initial stages. The standard treatment consists of a multimodal approach combining radiotherapy and 5-fluorouracil-based chemotherapy with mitomycin or cisplatin. The prognosis is very favorable for most patients with the disease localized only to the anus, yet there are some risks associated with the treatment. This case report describes the management of a wide range of complications, including 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity, development of heparin-induced thrombocytopenia, and thrombotic complications in a patient otherwise standardly treated for squamous cell carcinoma of the anus.

Key words: squamous cell carcinoma of the anus, 5-fluorouracil cardiotoxicity, heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis.

Úvod

Spinocelulární karcinom anu představuje 4 % všech anoreaktálních nádorů a pouze 0,5 % všech nových případů zhoubných nádorů ročně (1). V posledních letech však dochází celosvětově k nárůstu jeho incidence (2).

Mezi hlavní rizikové faktory patří infekce lidským papilomavirem, pohlavně přenosné choroby, karcinom vulvy nebo děložního hrdla v anamnéze, imunosuprese související s infekcí virem lidské imunodeficience nebo po orgánové transplantaci. Nejčastějším příznakem karcinomu anu je krvácení z konečníku a bolest či pocit útvaru v konečníku. Kromě histologického vyšetření je diagnóza založena na kombinaci klinického (palpace, anoskopie) a radiologického (CT a MR) vyšetření. V době diagnózy je až 48 % případů lokalizováno pouze na anus, 32 % jsou lokálně pokročilá onemocnění a pouze 13 % pacientů je diagnostikováno ve stadiu generalizace (3).

V průběhu let došlo k významnému zlepšení léčebných výsledků a dlouhodobému přežívání pacientů s lokálně pokročilým onemocněním. Původní chirurgický přístup založený na abdominoperineální amputaci byl nahrazen multimodální léčbou spočívající v kombinaci radioterapie a chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu (5-FU) spolu s mitomycinem či cisplatinou (4, 5). Tímto způsobem je možné dosáhnout až u 80–90 % pacientů kompletní léčebné odpovědi (6).

Následující kazuistika demonstruje důležitost správného managementu očekávaných i neočekávaných nežádoucích účinků a zdravotních komplikací u jinak standardně léčené pacientky se spinocelulárním karcinomem anu.

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.
Klinika onkologie a radioterapie LF a FN Hradec Králové
KopeckyJ@lfhk.cuni.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):373-378
Článek přijat redakcí: 6. 7. 2023
Článek přijat k publikaci: 13. 8. 2023

Kazuistika

73letá pacientka byla poprvé vyšetřena na našem onkologickém pracovišti na podzim 2022. Pacientka byla v srpnu 2022 vyšetřována na chirurgické klinice pro měsíc trvající nález rezistence v konečníku. Při sigmoideoskopii byla bioptována ulcerující afekce s navalitým okrajem z oblasti análního kanálu. Histologicky byl potvrzen středně diferencovaný, invazivně rostoucí spinocelulární karcinom anorekta. Bylo doplněno PET-CT vyšetření, které vyloučilo diseminaci onemocnění a rozsah onemocnění byl uzavřen jako cT2cN0M0 (stadium IIa).

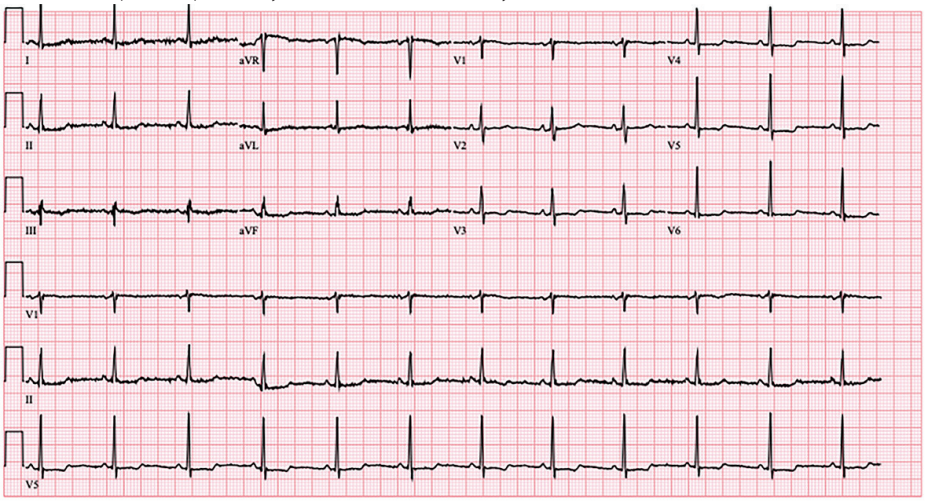
Pacientka byla indikována k radikální radioterapii na oblast pánve a lymfatických uzlin v dávce 30,6 Gy v 17 frakcích s následným zmenšením pole 14,4 Gy v 8 frakcích a boostem na tumor 14,4 Gy v 17 frakcích. Současně byla indikována konkomitantní chemoterapie ve složení mitomycin 10 mg/m^2 D1 a 5-FU 1 000 mg/m^2 kontinuálně D1–D4 v průběhu 1. a 5. týdne radioterapie.

První komplikace nastala již v průběhu prvního cyklu konkomitantní chemoterapie. Po 16 hodinách od zahájení aplikace 5-FU se u pacientky objevila tíseň na hrudníku, opocení a bolest s maximem v oblasti sterna bez propagace. Iniciálně provedený elektrokardiogram (EKG) a srdeční enzymy byly zprvu bez patologie (Obr. 1). Vzhledem k těmto časným obtížím bylo podání chemoterapie 5-FU přerušeno. Kardiální tíseň se u pacientky znovu objevila v dopoledních hodinách následujícího dne, kdy na EKG již byly změny charakteru negativních T vln ve svodech V1–4 (Obr. 2).

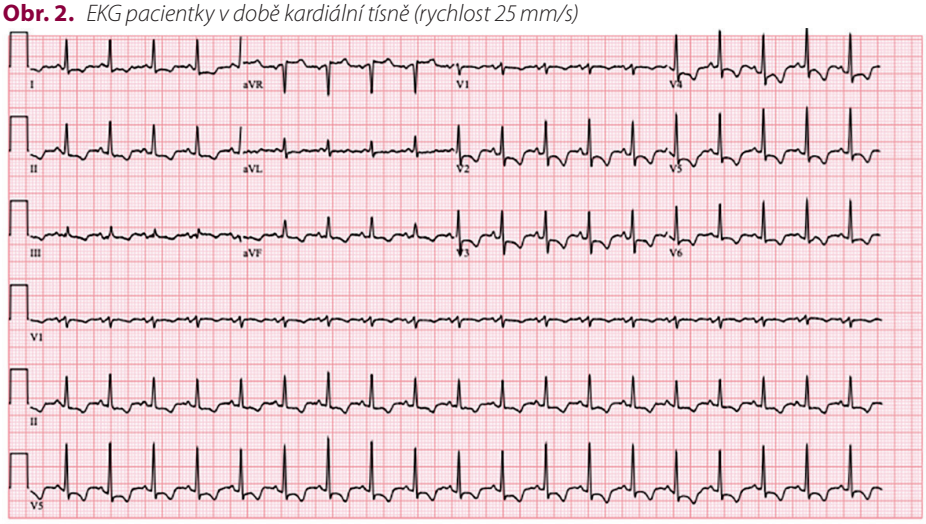
Pacientka byla přeložena na kardiologickou jednotku intenzivní péče, kde se opakovaly kardiální obtíže, které dobře reagovaly na intravenózní podání nitrátů. S ohledem na tyto obtíže byla indikována časná koronarografie, kde však nebyla shledána jakákoliv patologie na koronárních cévách. Transtorakální echokardiografie prokázala normální velikost srdečních oddílů se zachováním ejekční frakce levé komory 60 %. Příhoda byla uzavřena jako koronarospasmus související s podáním 5-FU. Do medikace byl nově přidán nízkomolekulární heparin (LMWH) (Fraxiparine) v profylaktický dávce 2 850 IU (0,3 ml).

Po přeložení pacientky zpět na standardní oddělení onkologické kliniky se u pacientky

Obr. 1. *Vstupní EKG pacientky s normálním nálezem (rychlost 25 mm/s)*



Obr. 2. *EKG pacientky v době kardiální tísně (rychlost 25 mm/s)*



rozvinula neutropenie G2 a trombocytopenie G3, které byly vyhodnoceny jako následek proběhlé konkomitantní chemoterapie. Krátce na to se však u pacientky objevily febrilie. S ohledem na epidemiologickou situaci (pandemie covidu-19) byl proveden PCR test na SARS-CoV-2 s pozitivním výsledkem. Pacientka nebyla očkována proti onemocnění covidem-19. Z těchto důvodů byla zavzata režimová opatření a současně byla zahájena léčba remdesivirem v třídenním režimu (D1 200 mg, D2–3 100 mg), vycházející v té době z platného doporučení pro léčbu infekce covidu-19. S ohledem na neutropenii a elevaci CRP byla pacientka současně zajištěna parenterálně podávaným amoxicilinem/klavulanátem v dávce 1 000 mg/200 mg po 8 hodinách. Vzhledem k prokázané močové infekce (*Escherichia coli* 10^6 CFU/ml), další elevaci zánětlivých parametrů a nové febrilní epizodě byla léčba po konzultaci s antibiotickým centrem eskalována na piperacillin/tazobactam 4 g/0,5 g po 8 hodinách.

S ohledem na periferní žilní nedostatečnost a potřebu dočasného kvalitního žilního vstupu byl pacientce v úvodu onkologické terapie zaveden periferní centrální žilní katetr (PICC). V průběhu antivirotické a antibiotické terapie se u pacientky objevil bolestivý otok pravé horní končetiny v okolí zavedeného PICC. Ultrazvukem byla potvrzena hluboká žilní trombóza v této lokalitě. Vzhledem k souběžné trombocytopenii byla po konzultaci s hematology zahájena terapie LMWH v redukované dávce 2 850 IU (0,3 ml) dvakrát denně.

Stran onkologické terapie bylo vzhledem k proběhlým komplikacím rozhodnuto o pokračování samotné radioterapie. I tak v kontrolních odběrech došlo k prohloubení trombocytopenie až do úrovně G4 s nejnižší hodnotou 17 × 10^9/l, a proto byla pacientce jednorázově podána substituce trombocytů.

Zanedlouho po zahájení léčby LMWH se objevily nově bolesti pravé dolní končetiny a současně došlo k vzniku sinusové ta-

chykardie s ST depresemi na EKG vyšetření. Ultrazvuk hlubokého žilního systému prokázal další trombózu zasahující až do vena iliaca communis a na CT angiografii plic byla potvrzena segmentální plicní embolie současně s radiologickými známkami pravostranné pneumonie. Kromě opětovného průkazu *E. coli* 10^5 CFU/ml v moči nebyl detekován jakýkoliv další patogen v moči (negativní legionelový a pneumokokový antigen) ani krvi (negativní hemokultury z periferie i PICC). Vzhledem k radiologickému průkazu pneumonie a močové infekci byl opět po konzultaci s antibiotickým centrem nasazen piperacillin/tazobactam 4 g/0,5 g po 8 hodinách.

S ohledem na nezvykle dlouho přetrvávající trombocytopenii a současně nově vzniklou trombózu a embolii i přes adekvátní antikoagulační léčbu byla pro podezření na heparinem indukovanou trombocytopenii (HIT) opětovně vyžádána konzultace hematologa. Byl proveden screeningový test na HIT s pozitivním výsledkem a stav byl uzavřen jako HIT typu II. Terapie LMWH byla nahrazena fondaparinoxem v dávce 0,5 ml jednou denně s postupnou úpravou trombocytopenie.

V průběhu pokračující radioterapie byla pacientka opět přeléčena antibiotiky dle citlivosti (nitrofurantoin 200 mg po 6 hodinách) pro opakovaný relaps močové infekce (*E. coli* 10^5 CFU/ml). Pacientka dokončila předepsanou radikální léčbu již bez dalších komplikací a byla propuštěna koncem listopadu 2022.

Dle kontrolního zobrazovacího vyšetření z března 2023 bylo dosaženo uspokojivé léčebné odpovědi a pacientka dochází nadále na pravidelné kontroly.

Diskuze

Výsledky protinádorové terapie se v důsledku zavádění nových léčebných postupů v posledních letech obecně významně zlepšily. To platí i pro análního karcinom. V posledním půl století došlo u lokalizovaných a lokálně pokročilých spinocelulárních karcinomů anu ke změně léčby z ryze chirurgického přístupu, který je zatížen vysokou mortalitou, na multimodální kombinovaný přístup využívající radioterapii a chemoterapii.

Na druhou stranu neexistuje v onkologii terapie, která by neměla nežádoucí účinky. Spektrum nežádoucích účinků může být variabilní. Jejich výskyt je závislý na druhu zvolené terapie a stavu pacienta. Pro správný management nežádoucích účinků je důležitá nejen znalost spektra, incidence a standardního průběhu nežádoucích účinků, ale také odpovídající zázemí pro jejich řešení. Neadekvátní management nežádoucích účinků může vést k přerušení, oddálení či dokonce ukončení onkologické terapie, což může v konečném důsledku může vést k tomu, že z kurabilního onemocnění se může stát nevyléčitelná choroba.

Naše kazuistika dokládá, že kromě běžných nežádoucích účinků (hematotoxicita, močová infekce apod.), je nutné očekávat i méně časté nežádoucí účinky (koronární spazmy při podávání 5-FU). Stejně tak je nutné reagovat i na další nečekané komplikace (infekce covid-19, HIT typu II), které nemusejí primárně souviset se samotnou protinádorovou léčbou.

Fluoropyrimidiny, jako 5-FU a kapecitabin, jsou hlavními cytostatiky používanými v různých režimech pro léčbu široké škály nádorových onemocnění gastrointestinálního traktu (7). Avšak stejně jako u jiných cytostatik je jejich použití spjato s určitým rizikem výskytu nežádoucích účinků. Po antracyklinech je 5-FU druhým cytostatickým lékem, který je spojen s kardiotoxicitou, včetně koronárních vazospasmů, ischemie myokardu, myokarditidy, arytmií, srdečního selhání i náhlé srdeční smrti (8, 9).

V literatuře se incidence kardiotoxicity spojené s 5-FU pohybuje od 1 % do 35 % (10). Důvod pro takto široké rozpětí může být vysvětlen heterogenní populací v rámci jednotlivých studií, různorodou definicí pro kardiotoxicitu a různým dávkováním 5-FU. V případě ischemických změn projevujících se na EKG depresemi ST úseku či prodloužením QT intervalu se jednalo až o 68 % pacientů (11). V případě asymptomatických projevů na EKG až o 88 % případů (10).

Obvyklým klinickým příznakem kardiotoxicity je atypická bolest na hrudi při námaze nebo v klidu, která vzniká na podkladě akutního koronárního syndromu, včetně infarktu myokardu. Hlavními diagnostickými nástroji pro průkaz kardiotoxicity způsobené 5-FU je zhodnocení změn na EKG, změření hladiny troponinu, ultrazvukové vyšetření srdce a koronární angiografie (12).

Nejčastěji se kardiální příznaky vyskytují během podání prvního cyklu s 5-FU. Medián doby nástupu příznaků je přibližně 12 hodin po zahájení infuze (9). Nicméně s možným výskytem kardiotoxicity je nutné počítat kdykoliv a může se objevit i dva dny po ukončení léčby s 5-FU. Stejně jako je variabilita v nástupu kardiotoxicity, existuje i variabilita v odeznívání těchto symptomů po vysazení 5-FU, které může nastat ihned po přerušení léčby, ale může trvat i několik dní (9).

Dva potenciální mechanismy, které jsou pravděpodobně zodpovědné za kardiotoxicitu související s 5-FU, jsou koronární vazospazmy a přímé poškození myokardiálních buněk (9). Předpokládá se, že koronární vazospasmus může souviset s endoteliální dysfunkcí představující typickou reakci poškozené cévy na přítomný inzult. Za fyziologických podmínek vyvolá uvolnění acetylcholinu vazodilataci a následně uvolňování oxidu dusnatého z endoteliálních buněk, což umožňuje svalovou relaxaci a dilataci cév. Pokud však dojde k poškození endoteliálních buněk, je tento proces narušen a uvolnění acetylcholinu vede naopak k vazokonstrikci (13). Další mechanismus, který vede k projevům kardiotoxicity, je přímé poškození endoteliálních buněk myokardu prostřednictvím buněčné hypoxie a oxidačního stresu (9).

Dopad kardiotoxicity způsobené 5-FU může být fatální. Neexistuje žádný jednoznačný klinický či laboratorní test, který by mohl prokázat souvislost mezi kardiotoxicitou a 5-FU. Pro stanovení diagnózy je zásadní zhodnocení časové souvislosti mezi rozvojem symptomů a doby podání 5-FU. Při podezření na kardiotoxicitu je nutné chemoterapii přerušit a poskytnout symptomatickou léčbu antiangionózními léky, jako jsou nitráty nebo blokátory kalciových kanálů. Tento přístup zmírňuje symptomy u téměř 69 % postižených pacientů (10).

Závažnou komplikací v průběhu onkologické léčby představuje trombembolismus (VTE), který zahrnuje hlubokou žilní trombózu a plicní embolii a je významnou příčinou vysoké mortality i morbidity onkologických pacientů. Tito pacienti mají nejen signifikantně vyšší riziko vzniku rekurence VTE, ale jedná se o celkově druhou nejčastější příčinou úmrtí v této populaci (14).

Patogeneze trombózy související s maligním nádorem je různá. Maligní buňky ve zvýšené míře produkují tkáňový faktor, který spouští cestu koagulační kaskády vedoucí k tvorbě faktoru Xa (15). Kromě tkáňového faktoru mohou některé nádorové buňky produkovat také další látky, jako jsou různé nádorové prokoagulační faktory, které přímo stimulují faktor Xa. Nejčastěji se jedná o zánětlivé cytokiny vedoucí k endoteliální dysfunkci, a další látky syntetizované nádorem, jako jsou muciny nebo inhibitory aktivátoru plazminogenu-1 (15). Kromě potenciálního prokoagulačního účinku nádorových buněk se ukázalo, že samotná onkologická léčba včetně chemoterapie, antiangiogenní terapie, tyrosin kinázových inhibitorů a imunoterapie signifikantně zvyšuje riziko VTE (16).

Mezi další příčiny vzniku VTE patří venostáza v důsledku stlačení cév nádorem nebo prodloužená imobilizace u kriticky nemocných pacientů s onkologickým onemocněním (15).

Pro stratifikaci rizika VTE na základě klinické anamnézy a základních krevních testů lze použít Khoranovo skóre (Tab. 1) (17).

Dle aktuálních doporučení odborných společností zabývajících se touto problematikou by hospitalizovaným pacientům s aktivním onkologickým onemocněním a akutním onemocněním nebo omezenou hybností měla být nabídnuta farmakologická profylaxe VTE, pokud není přítomné krvácení nebo jiná kontraindikace (16, 18).

Při podezření na VTE u onkologických pacientů je indikováno provedení příslušného zobrazovacího vyšetření: duplexní sonografii žil při podezření na hlubokou žilní trombózu končetin nebo spirální plicní CT angiografii při podezření na plicní embolii. V léčbě potvrzené trombózy lze využít LMWH i perorální antikoagulancia (DOAC). U nádoru GIT je preferovanou volbou LMWH, který je preferován také v případě závažnější trombocytopenie ($< 50 \times 10^9$/l) (18).

Dalším hyperkoagulačním stavem spojeným s vyšší incidencí hluboké žilní trombózy a plicní embolií je infekce covidem-19 (19).

S výskytem pandemie infekce SARS-CoV-2 jsme byli zpočátku postaveni před velkou neznámou nejen stran přístupu k pacientům obecně, ale i tomu, jak přistupovat k pacientům s nádorovým onemocněním. Od počátku pandemie se ukazovalo, že pacienti s nádorovým onemocněním jsou populací zvláště ohroženou infekcí vyvolanou SARS-CoV-2 (20). Toto bylo zpočátku dáváno do souvislosti s častějšími návštěvami spojenými s onkologickou léčbou ve zdravotnických zařízení, která byla v prvních fázích pandemie zahlcena infekčními pacienty. Avšak rozhodujícím rizikovým faktorem, stejně jako v případě jiných infekčních onemocnění, je systémová imunosuprese vznikající primárně v důsledku samotné přítomnosti nádorového onemocnění a sekundárně na podkladě protinádorové léčby.

V průběhu první fáze pandemie se objevovaly informace o vyšším riziku výskytu infekce covidu-19 při probíhající onkologické léčbě (chemoterapii nebo imunoterapii) a současně byla deklarována vyšší tendence k závažnějšímu průběhu, vyšší riziko hospitalizace na jednotce intenzivní péče i potřeby invazivní ventilace (39 % vs. 8 %) ve srovnání s neonkologickými pacienty (21). V průběhu pandemie covidu-19 jsme se učili, jak přistupovat k onkologickým pacientům a jak řešit jednotlivé komplikace. Postupně byly vytvořeny terapeutické algoritmy pro léčbu aktivní infekce pomocí antivirotik a podání monoklonálních protilátek. Od počátku se ukazovalo, že onemocnění covidem-19 je spojeno s hyperkoagulačním stavem a vyšším rizikem výskytu VTE. Proto se standardní součástí podpůrné terapie stala aplikace LMWH.

Avšak hlavním nástrojem pro zvládnutí pandemie a ochranu onkologických pacientů před rozvojem infekce způsobené SARS-CoV-2 se stalo očkování proti tomuto viru. A v současné době, kdy se můžeme zpětně ohlédnout do doby probíhající pandemie, můžeme konstatovat, že očkování je a má být považováno za první linii prevence před komplikovaným průběhem infekce covidem-19 (22).

Podobně jako u naší pacientky je trombocytopenie dalším běžným problémem, se kterým se v průběhu léčby onkologický pacient potýká, ať už kvůli základnímu onemocnění, přítomnosti infekce, působení jiných léků nebo samotné onkologické léčbě. Výskyt, závažnost a trvání trombocytopenie se liší v závislosti na typu onkologického onemocnění, protinádorové léčbě, postižení kostní dřeně a přítomnosti další komorbidit.

Mezi nejčastější příčiny snížené produkce krevních destiček patří myelotoxicita vyvolaná chemoterapií a/nebo radioterapií. Chemoterapií indukovaná trombocytopenie se typicky objevuje 6–10 dní po podání cytostatik a přetrvává několik dalších dnů (23). Některá cytostatika, jako například mitomycin-C a gemcitabin, mohou vyvolat endoteliální poškození s výslednou trombotickou mikroangiopatií, jejímž hlavním projevem je selhání ledvin a trombocytopenie (24).

Management léčbou indukované trombocytopenie je závislý na absolutním počtu trombocytů, klinickém stavu, fázi onkologické léčby a přítomnosti známek krvácení. V rámci trombocytopenie je možné buď jen přerušit, odložit, či zredukovat dávky podávané terapie, nebo v případě těžké trombocytopenie pod 10×10^9/l či v případě známek krvácení může být indikována substituční terapie destičkami (23). Při hodnocení trombocytopenie je třeba vzít v úvahu, zda se nejedná o nedostatek krevních destiček z důvodu nádorové infiltrace kostní dřeně a v případě onkohema-

Tab. 1. *Rizikové skóre vzniku CAT a jeho hodnocení (dle Khorany) (16)*

Charakteristika pacienta	Rizikové skóre
Lokalizace malignity ■ **Velmi vysoké riziko** (karcinom žaludku a pankreatu) ■ **Vysoké riziko** (nádory plic, maligní lymfomy, gynekologické nádory, nádory močového měchýře a varlat)	 **2** **1**
Hodnota trombocytů (před chemoterapií $\geq 350 \times 10^9$/l	**1**
Hemoglobin < 100 g/l nebo užívaní růstových faktorů erytrocytů (erytropoetin)	**1**
Počet leukocytů (před chemoterapií) $\geq 11 \times 10^9$/l	**1**
Body mass index ≥ 35 kg/m^2	**1**

Celkové skóre rizika	Riziková kategorie	Riziko symptomatické CAT
0	nízká	0,3–1,5 %
1–2	střední	2,0–4,8 %
≥ 3	vysoká	6,7–12,9 %

tologických pacientů je nutné pomýšlet na rozvoj sekundární imunitní trombocytopenie.

Určení etiologie trombocytopenie může ztěžovat současně probíhající infekce. V případě infekční etiologie přichází v úvahu i možnost vyvolání konzumpční koagulopatie (např. diseminovaná intravaskulární koagulace [DIC]) (25). Některé bakterie také uvolňují neuraminidázu, která snižuje přežívání trombocytů tím, že odstraňuje povlak kyseliny sialové na jejich povrchu, a tím zvyšuje jejich odbourávaní prostřednictvím Ashwell-Morellova receptoru, který se nachází na povrchu hepatocytů (26). Vždy by měla být zvažována možnost podílu vlivu jiných léků na vznik trombocytopenie.

Příkladem takových léků může být i amoxicilin/klavulanát, který byl podáván i u naší pacientky. Dle SPC je použití tohoto léku asociováno s výskytem trombocytopenie u 1/10 000 až 1/1 000 případů. A ačkoliv je to vzácnější výskyt, v kombinaci s dalšími faktory může být příčinou prohloubení trombocytopenie.

V neposlední řadě je nutné pomýšlet i na možnost vzniku trombocytopenie v souvislosti s podáním LMWH. Heparin může snížit počet krevních destiček dvěma mechanismy. Přímým účinkem na krevní destičky, který se objeví do dvou dnů od zahájení léčby LMWH. Trombocytopenie vzniklá tímto způsobem obvykle odezní navzdory pokračující léčbě a nemá klinický význam. Druhý způsob vzniku trombocytopenie je na podkladě imunitní cesty, která je označována jako HIT. HIT patří mezi potencionálně život ohrožující stav s vysokým rizikem vzniku trombózy. HIT se obvykle rozvine mezi 5.–10. dnem léčby heparinem, ale může se objevit okamžitě, pokud jsou přítomny předem vytvořené protilátky z předchozí expozice heparinu (27).

Protilátky proti PF4/heparin komplexu (HIT protilátky) se vytvoří až u 5 % pacientů vystavených heparinovým přípravkům a způsobují hyperkoagulační stav, který se až u 50 % pacientů může projevit tromboembolickými komplikacemi s mortalitou až 30 %. U těchto pacientů váží protilátky HIT komplexy PF4/heparin, které se dále váží na aktivované krevní destičky. Tím stimulují uvolňování dalšího PF4, což vede ke smyčce pozitivní zpětné vazby (28). Postižené trombocyty jsou náchylné k agregaci, což má za následek jejich odstranění z oběhu a trombocytopenii.

Zatímco HIT není častá, její rozpoznání je kriticky důležité, aby bylo možné zastavit podněcující expozici heparinu a podat alternativní antikoagulaci nezbytnou k léčbě nebo prevenci trombózy. I při rychlém rozpoznání a léčbě mohou pacienti s HIT trpět masivní až fatálním trombembolizmem nebo jinými komplikacemi, jako je kožní nekróza, iktus nebo ztráta končetiny (27).

Dle retrospektivní studie z Royal Victoria Hospital, kam byli zařazeni pacienti s HIT, byla zjištěna souvislost mezi pacienty s aktivním onkologickým onemocnění a vyšším rizikem trombotických příhod ve srovnání s pacienty bez maligního onemocnění (29). To je i příčinou, proč pacienti s onkologickým onemocněním a HIT jsou předmětem zájmu, a to jak kvůli složité diferenciální diagnostice, tak i vysoké expozici heparinu.

Aktuální doporučení k posouzení rizika HIT používají bodovací systém 4 T (30, 31) (Tab. 1), který využívá čtyři snadno hodnotitelné faktory: 1) čas vzniku trombocytopenie s ohledem na expozici heparinu; 2) závažnost poklesu trombocytů; 3) přítomnost trombózy; 4) přítomnost jiných příčin způsobujících trombocytopenii. Každý z těchto čtyř parametrů je ohodnocen skórem 0 až 2. Celkové skóre se pohybuje od 0 do 8 a je seskupeno do tří kategorií, které klasifikují pacienty jako nízce (0–3), středně (4–5) nebo vysoce rizikové (6–8) pro HIT (Tab. 2).

Pokud tedy zohledníme fakt, že trombocytopenie může vzniknout na podkladě chemoterapií indukované myelosuprese, pak maximální skóre pro většinu onkologických pacientů je 6 (místo 8).

Další nepřesností pro využití tohoto skórovacího systému u onkologických pacientů je posuzování času vzniku trombocytopenie od expozice pacienta heparinu, která se ve většině případů může prolínat s časem aplikace samotné chemoterapie jako hlavního induktoru trombocytopenie. Dalším faktorem, který ztěžuje diagnostiku HIT, může být recidivující trombóza v důsledku hyperkoagulačního stavu spojeného s onkologickým onemocněním.

V případě naší pacientky bylo stanovení konečné diagnózy HIT ztíženo dalšími souběžnými klinickými událostmi, jako probíhající infekce, onkologická léčba, konkomitantní podpůrná medikace a v neposlední řadě také aktivní infekce covidu-19. Všechny tyto faktory u naší pacientky ovlivnily hodnotící škálu rizika HIT. Ale právě přítomnost vzácnějších příčin trombocytopenie je nutné vzít u konkrétního pacienta v potaz, zejména pokud klinický průběh není typický. Díky včasnému a adekvátnímu managementu všech popsaných komplikací se u naší pacientky podařilo dokončit plánovanou léčbu a pacientka je v současnosti v kompletní remisi onkologického onemocnění.

Závěr

Onkologická terapie dosáhla v posledních letech významných pokroků, což platí i v případě radikální léčby lokálně pokroči-

Tab. 2. *4 T klinické skóre při diagnostice heparinem indukované trombocytopenie (adaptováno z Cuker et al.) (30)*

4 T	2 body	1 bod	0 bodů
Trombocytopenie	pokles trombocytů > 50 %, nadir > 20×10^9/l	pokles trombocytů 30–50 %, nadir > 10–19×10^9/l	pokles trombocytů < 30 %, nadir > 10×10^9/l
Timing (čas vzniku trombocytopenie od expozice heparinu)	jasný průkaz 5–10 den; ≤ 1 den po předchozím podání heparinu v průběhu 30 dnů	pokles 5–10 den, ale ne jasný (chybí výsledky); vznik po 10. dnu nebo ≤ 1 den po předchozím podání heparinu před 30–100 dny	pokles < 4 dny bez předchozí expozice heparinu
Trombóza	nová prokázaná trombóza, kožní nekróza, akutní systémová reakce po intravenózním podání nefrakcionovaného heparinu	progredující nebo rekurentní trombóza, nenekrotizující kožní léze, suspektní trombóza (neprokázána)	žádný z těchto nálezů
Trombocytopenie – jiné možné příčiny	není zjevná	možná	přesvědčivá

lého karcinomu anu. Přes tyto úspěchy je léčba doposud spjata s nezanedbatelným rizikem nežádoucích účinků. Ty bývají často spojeny se samotnou léčbou a jsou předvídatelné. Ve většině případů také existuje přesný algoritmus, jak tyto nežádoucí účinky zvládat. Avšak v průběhu léčby se mohou vyskytnout i nežádoucí účinky, které jsou buď velmi vzácné, nebo nemusí s onkologickou léčbou přímo souviset. Na všechny tyto možnosti je nutné v průběhu terapie myslet, protože jejich správný management může být rozhodující pro úspěšné dokončení onkologické léčby, jak demonstruje také případ naší pacientky.

LITERATURA

1. Cancer Stat Facts: Anal Cancer. [cited 2023 22.5.2023]; Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html.
2. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. Cancer. 2004;101(2):281-288.
3. Truelsen CG, Serup-Hansen E, Storm KS, et al. Nonplatinum-based therapy with Paclitaxel and Capecitabine for advanced squamous cell carcinomas of the anal canal: A population-based Danish anal cancer group study. Cancer Med. 2021;10(10):3224-3230.
4. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. Jama. 2008;299(16):1914-1921.
5. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2×2 factorial trial. Lancet Oncol. 2013;14(6):516-524.
6. Rao S, Guren MG, Khan K, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). Ann Oncol. 2021;32(9):1087-1100.
7. Chintala L, Vaka S, Baranda J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal cancer: where are we now? Oncology Reviews. 2011;5(2):129-140.
8. Faheem B, Kania B, Ashkar H, et al. 5-Fluorouracil-related Cardiotoxicity with Coronary Vasospasms. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2022;12(5):71-74.
9. Chong JH and Ghosh AK Coronary Artery Vasospasm Induced by 5-fluorouracil: Proposed Mechanisms, Existing Management Options and Future Directions. Interv Cardiol. 2019;14(2):89-94.
10. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. Ther Adv Med Oncol. 2018;10:1758835918780140.
11. Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, et al. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. Cardiol J. 2012;19(5):453-458.
12. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2020;42(14):1289-1367.
13. Schwartz BG, Economides C, Mayeda GS, et al. The endothelial cell in health and disease: its function, dysfunction, measurement and therapy. Int J Impot Res. 2010;22(2):77-90.
14. Streiff MB. Thrombosis in the setting of cancer. Hematology. 2016;(1):196-205.
15. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JLJ, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. Eur Respir Rev. 2019;28(151).
16. Barbosa M. What is the Best Treatment for a Cancer Patient with Thrombosis? Clin Med Insights Oncol. 2014;8:49-55.
17. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111(10):4902-4907.
18. Tesařová P, Karetová D, Hirmerová J, et al. Prevence, diagnostika a léčba trombózy spojené se zhoubným nádorem. Transfuze a hematologie dnes. 2023;29(1):61-67.
19. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2020;29:100639.
20. Kamposioras K, Mauri D, Papadimitriou K, et al. Synthesis of Recommendations From 25 Countries and 31 Oncology Societies: How to Navigate Through Covid-19 Labyrinth. Front Oncol. 2020;10:575148.
21. Rucinska M, Nawrocki S. COVID-19 Pandemic: Impact on Cancer Patients. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(19).
22. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, et al. COVID-19 Vaccinations: Summary Guidance for Cancer Patients in 28 Languages: Breaking Barriers to Cancer Patient Information. Rev Recent Clin Trials. 2022;17(1):11-14.
23. Kuter DJ. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies. Haematologica. 2022;107(6):1243-1263.
24. Daviet F, Rouby F, Poullin P, et al. Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine use: Presentation and outcome in a national French retrospective cohort. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(2):403-412.
25. Iba T, Watanabe E, Umemura Y, et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. J Intensive Care. 2019;7:32.
26. Grewal PK, Uchiyama S, Ditto D, et al. The Ashwell receptor mitigates the lethal coagulopathy of sepsis. Nat Med. 2008;14(6):648-655.
27. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. Postgrad Med J. 2007;83(983):575-582.
28. Gallo T, Curry SC, Padilla-Jones A, et al. A computerized scoring system to improve assessment of heparin-induced thrombocytopenia risk. J Thromb Haemost. 2019;17(2):383-388.
29. Opatrny L, Warner MN. Risk of thrombosis in patients with malignancy and heparin-induced thrombocytopenia. Am J Hematol. 2004;76(3):240-4.
30. Warkentin TE, Heddle NM. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. Curr Hematol Rep. 2003;2(2):148-157.
31. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2012;120(20):4160-4167.

Připravujeme do Onkologie 2024 1

HLAVNÍ TÉMA – KARCINOM POHLAVNÍCH ORGÁNŮ

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Cholangiocelulární karcinom – možnosti léčby
- Terapie karcinomu ovaria v Československu a České republice zhruba od 30. let do současnosti
- Definitivní protonová chemoteradioterapie u nádorů krčního jícnu

SDĚLENÍ Z PRAXE

- Kombinovaná terapie u high volume metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty
- Rekonštrukcia Limbergovým lalokom po excízii bazocelulárneho karcinómu

VYCHÁZÍ V BŘEZNU

Zaznělo na kongrese, nové publikace a mnoho dalšího…

SOLEN MEDICAL EDUCATION

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

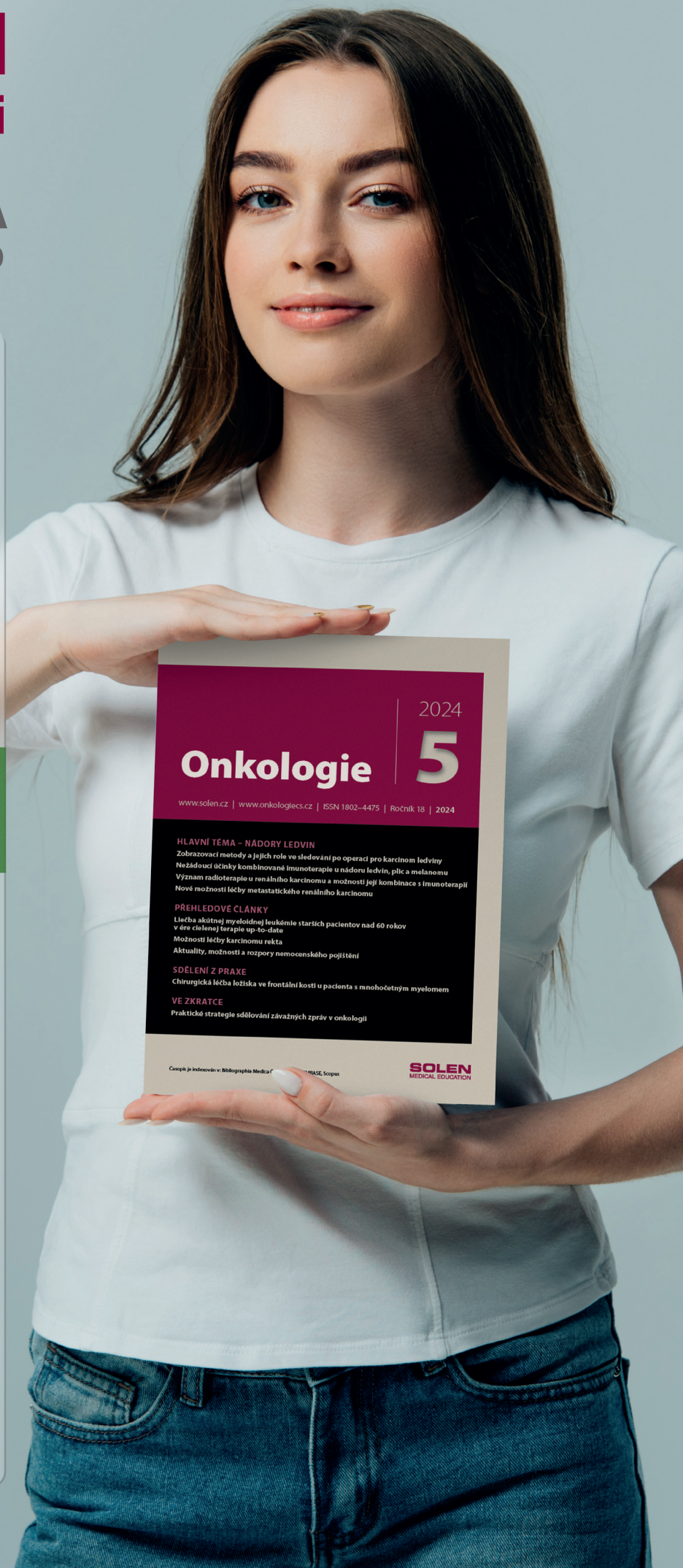
- 5 čísel ve vaší schránce
- Tematická suplementa
- Čtení na tabletech, PC a telefonech
- Přístup do archivu časopisu on-line

OBJEDNÁVEJTE

www.onkologiecs.cz

predplatne@solen.cz

585 204 335





Přípravek TIBSOVO® v kombinaci s azacitidinem (AZA) je indikován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii.[1]

*(95% CI 13,2 až nedosaženo) vs. 7,9 měsíce (95% CI 4,1–11,3) při léčbě placebo (PBO) + AZA (HR 0,42; 95% CI 0,27–0,65).[1,3] †(95% CI 35–59) vs. 15 % (95% CI 8–25) při léčbě PBO + AZA ($p < 0,001$).[1,2] ‡88 % vs. 36 % při léčbě PBO + AZA. Odhadovaná pravděpodobnost u pacientů s kompletní remisí je, že pacient zůstane v kompletní remisi po 12 měsících.[2]

1. TIBSOVO® SPC. Poslední revize textu 5/2023. **2.** Montesinos P et al. *N Engl J Med.* 2022;386:1519-1531. **3.** Döhner H et al. *HemaSphere,* 2023;7(S3).

CI, interval spolehlivosti; HR, poměr rizik.

SERVIER
moved by you

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlou identifikaci nových bezpečnostních informací. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky.

Zkrácená informace o přípravku Tibsovo®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

SLOŽENÍ*: Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg ivosidenibu. **INDIKACE*:** V kombinaci s azacitidinem k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii. V monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s mutací IDH1 R132, kteří již byli léčeni alespoň jednou předchozí linií systémové terapie. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Léčba má být zahájena pod dohledem lékařů se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků. Před zahájením léčby přípravkem Tibsovo musí být u pacientů potvrzena mutace IDH1 R132 pomocí vhodného diagnostického testu. Před zahájením léčby musí být provedeno EKG, kompletní krevní obraz a biochemické vyšetření krve. QT interval korigovaný na srdeční frekvenci (QTc) má být před zahájením léčby kratší než 450 ms. *Doporučená dávka u AML:* 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívaná perorálně jednou denně. Léčba ivosidenibem má být zahájena 1. den cyklu v kombinaci s azacitidinem v dávce 75 mg/m^2 tělesného povrchu podávané intravenózně nebo subkutánně, jednou denně 1.–7. den každého 28denního cyklu. Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni minimálně 6 cyklů. *Doporučená dávka u cholangiokarcinomu:* 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívaná perorálně jednou denně. Pacienti by neměli nic jíst 2 hodiny před a 1 hodinu po užití tablet. Úprava dávkování je doporučena při současném podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4, diferenciačním syndromu, leukocytóze, prodloužení intervalu QTc a výskytu nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšších. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání silných induktorů CYP3A4 nebo dabigatranu. Vrozený syndrom dlouhého intervalu QT. Náhlá smrt nebo polymorfní komorová arytmie v rodinné anamnéze. Interval QT/QTc > 500 ms, bez ohledu na metodu korekce. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** *Diferenciační syndrom u pacientů s AML:* Bez léčby může být diferenciační syndrom život ohrožující nebo smrtelný. Pacienti musí být informováni o známkách a symptomech diferenciačního syndromu, musí být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře a aby u sebe neustále měli výstražnou kartu pacienta. Přerušte léčbu přípravkem Tibsovo, pokud závažné známky/symptomy přetrvávají déle než 48 hodin po nasazení systémových kortikosteroidů. *Prodloužení intervalu QTc:* Jakékoli abnormality mají být neprodleně řešeny. V případě symptomů nasvědčujících prodloužení intervalu QTc má být provedeno EKG vyšetření. V případě těžkého zvracení a/nebo průjmu musí být provedeno posouzení abnormalit sérových elektrolytů. Pacienti mají být informováni o riziku prodloužení intervalu QT, jeho projevech a symptomech) a mají být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře. Pokud není možné použít vhodnou alternativu léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval, jsou středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A4, pacienti mají být léčeni s opatrností a pečlivě sledováni. Pacienti s městnavým srdečním selháním nebo abnormalitami elektrolytů nebo pokud je podávání furosenidu klinicky indikováno ke zvládnutí příznaků diferenciačního syndromu mají být během léčby ivosidenibem pečlivě sledováni. Léčba přípravkem Tibsovo má být trvale ukončena, pokud se u pacientů objeví prodloužení intervalu QTc se známkami nebo symptomy život ohrožující arytmie. Ivosidenib by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mají hladinu albuminu pod normálním rozmezím nebo mají podváhu. *Těžká porucha funkce ledvin:* Používejte s opatrností a pečlivě sledujte. *Porucha funkce jater:* U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh B a C) používejte s opatrností a pečlivě sledujte. Používejte s opatrností u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A). *Pomocné látky:* laktóza a sodík (méně než 1 mmol sodíku, v podstatě „bez sodíku"). **INTERAKCE*:** Kontraindikováno: silné induktory CYP3A4; dabigatran. *Nedoporučuje se:* Středně silné nebo silné inhibitory CYP3A4; léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QTc; současnému podávání substrátů OAT3 nebo citlivých substrátů OATP1B1/1B3; substráty CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem nebo substráty CYP2C19; itrakonazol nebo ketokonazol; substráty UGT. *Opatření:* hormonální antikoncepční přípravky. **FERTILITA*: TĚHOTENSTVÍ*:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ*:** Během léčby přípravkem Tibsovo a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce je třeba přerušit kojení. **ANTIKONCEPCE*:** Ženy ve fertilním věku by měly před zahájením léčby přípravkem Tibsovo podstoupit těhotenský test a během léčby se mají chránit před otěhotněním. Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Tibsovo a nejméně 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Ivosidenib může snižovat systémové koncentrace hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto se doporučuje souběžné používání bariérové metody antikoncepce. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** Malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících ivosidenib byla hlášena únava a závratě. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*: U AML:** *Velmi časté:* Diferenciační syndrom, leukocytóza, trombocytopenie, neutropenie, nespavost, bolest hlavy, závratě, zvracení, bolest končetin, artralgie, bolest zad, prodloužení intervalu QT na EKG. *Časté:* Leukopenie, periferní neuropatie, orofaryngeální bolest. **U cholangiokarcinomu:** *Velmi časté:* Anémie, snížená chuť k jídlu, periferní neuropatie, bolest hlavy, ascites, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, vyrážka, únava, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. *Časté:* Cholestatická žloutenka, hyperbilirubinémie, pád, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, snížení počtu leukocytů, snížení počtu trombocytů. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Ivosidenib je inhibitor mutovaného enzymu IDH1. Mutantní IDH1 přeměňuje alfa-ketoglutarát (α-KG) na 2-hydroxyglutarát (2-HG), který blokuje buněčnou diferenciaci a podporuje tumorigenezi u hematologických i nehematologických malignit. Kromě schopnosti snižovat 2-HG a obnovovat buněčnou diferenciaci není mechanismus účinku ivosidenibu ve všech indikacích zcela objasněn. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ*:** Žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání, uchovávat v dobře uzavřené lahvičce, ochrana před vlhkostí. **BALENÍ*:** 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 4. 5. 2023. Registrační číslo: EU/1/23/1728/001. 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 není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. 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