Onkologie

2024 | 2

www.solen.cz | www.onkologiecs.cz | ISSN 1802-4475 | Ročník 18 | **2024**

HLAVNÍ TÉMA – HEMATOONKOLOGIE

Současné možnosti cílené terapie u chronické lymfocytární leukemie

Rituximab-venetoklax ve druhé linii léčby chronické lymfocytární leukemie u pacienta s mutací TP53

Aktuální postavení CAR T-lymfocytů v terapii non-Hodgkinských lymfomů

Novinky v terapii difúzního velkobuněčného B-lymfomu

Význam mikrobiomu u hematoonkologických pacientů

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Ruxolitinib v léčbě polycythemia vera – co všechno ještě nevíme?

Péče o kůži onkologických pacientů

Hepatocelulární karcinom – systémová léčba v roce 2024

Nežádoucí účinky radioterapie a radiobiologické modelování

SDĚLENÍ Z PRAXE

Hypofosfatemie – přehlížený elektrolyt

Atypický intradermálny hladkosvalový tumor (kožný leiomyosarkóm): opis prípadu

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

25 SOLEN let s vámi

TIBSOVO®
ivosidenib tablety 250 mg



PRECIZNOST A ÚČINNOST HNED OD ZAČÁTKU

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]

Reference: 1. TIBSOVO® SPC. Poslední revize textu 12/2023. **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.

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

SERVIER
moved by you

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 cholangiokarcinogem 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:** 22. 12. 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

Moderní terapeutické přístupy v hematoonkologii

Přibývající poznatky v biologii a patogenezi hematoonkologických onemocnění nám otevírají dveře k novým strategiím personalizované léčby. Některé moderní terapeutické přístupy v poslední dekádě jsou natolik inovativní, že mění paradigma péče o pacienty s hematologickými malignitami.

Jednou z dosud minimálně probádaných oblastí je role mikrobiomu při vzniku nádorových onemocnění. Vliv mikrobiomu souvisí hlavně s regulací imunitního systému, ať už přímým působením, nebo prostřednictvím produkovaných metabolitů. Zejména střevní mikrobiota byla studována již u řady onemocnění např. u diabetu mellitus, zánětlivých střevních onemocnění apod. V poslední době se objevují i poznatky o asociaci složení střevní mikrobioty a vzniku solidních nádorů. Recentně byly publikovány také studie zkoumající mikrobiální složení tumorů či složení střevní mikrobioty u hematoonkologických pacientů a jejich zdravých dvojčat či studie zkoumající vliv konkrétních bakterií na karcinogenezi. Pozorována byla snížená druhová diverzita a rozdílné složení mikrobioty oproti zdravým kontrolám. Zajímavou oblastí je vliv mikrobioty na efektivitu imunoterapie a také na její toxicitu (CAR-T lymfocyty, inhibitory imunitních kontrolních bodů atd.).

Další článek se věnuje CAR-T lymfocytům v léčbě nehodgkinských lymfomů. Jedná se o T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (CAR), které jsou geneticky upravené a exprimují na svém povrchu proteinový konstrukt cílený na specifický antigen. Vazba CAR na cílový antigen na nádorových buňkách pak vede k indukci protinádorové imunitní odpovědi. Jedná se o léčbu používanou i v ČR již několik let a jejíž využití se nadále rozšiřuje. Jednak je širší spektrum diagnóz (kromě difuzního velkobuněčného B-lymfomu se jedná také o lymfom z plášťových buněk či folikulární lymfom) a rovněž se tato léčba posouvá do časnějších léčebných linií. Nelze ale neuvést potenciálně významnou toxicitu této terapie, která zahrnuje především cytokinovou bouři a neurotoxicitu. Na druhou stranu s přibývajícími daty z klinických studií i běžné praxe se zlepšuje management a bezpečnostní profil této léčby, a proto lze v budoucnu očekávat stále větší využití této léčby.

Nejčastějším typem agresivního lymfomu je difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL). V jeho léčbě dosud dominovala chemoimunoterapie (v první linii režim R-CHOP), nově se ale i u tohoto typu lymfomu začínají stále více využívat moderní terapeutické modality. V první linii je standardní režim R-CHOP nahrazován režimem Pola-R-CHP, kde je vinkristin zaměněn za konjugát monoklonální protilátky a léčiva polatuzumab vedotin. Tato léčba snižuje riziko relapsu a prodlužuje dobu do progrese u pacientů s nově diagnostikovaným DLBCL se středně vysokým a vysokým rizikem dle prognostického indexu IPI. Již ve druhé linii je pro pacienty s časným relapsem nejúčinnější metodou zmiňovaná buněčná terapie CAR-T lymfocyty. Možnosti buněčné a cílené terapie se i u tohoto lymfomu nadále rozšiřují např. o bispecifické protilátky apod.

Častou hematologickou diagnózou, u které jsme již i v běžné praxi téměř zcela opustili klasickou chemoterapii, je chronická lymfocytární leukemie (CLL). Příchod cílených léků znamenal u CLL vskutku revoluční změnu. Hlavní skupinou těchto léků jsou inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) a Bcl2 inhibitory (venetoklax). Mezi hlavní výhody těchto malých molekul patří vysoká účinnost, včetně prognosticky nepříznivých CLL, a příznivý bezpečnostní profil. Díky využití těchto léků již od první linie terapie se přežití nemocných s CLL přiblížilo přežití v běžné populaci, a to se zachováním dobré kvality života, což obojí je optimálním cílem našich snah v hematoonkologii.

MUDr. Martin Špaček, Ph.D.
I. interní klinika – hematologie,
Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha

ONKOLOGIE ROČNÍK 18, 2024, ČÍSLO 2 **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., doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D., MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., MUDr. Ivana Krajsová, MUDr. Juraj Kultan, MUDr. Marián Liberko, MUDr. Zdeněk Linke, prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D., doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MUDr. Vladimíra Stáhalová, doc. MUDr. Martin Svatoň, Ph.D., MUDr. Hana Šiffnerová, Ph.D., MUDr. Martin Špaček, 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.

25 SOLEN let s vámi

Obsah

SLOVO ÚVODEM

87 Martin Špaček
Moderní terapeutické přístupy v hematoonkologii

HLAVNÍ TÉMA – HEMATOONKOLOGIE

92 Martin Špaček
Současné možnosti cílené terapie u chronické lymfocytární leukemie

98 Tereza Shokralla, Martin Špaček
Rituximab-venetoklax ve druhé linii léčby chronické lymfocytární leukemie u pacienta s mutací TP53

103 Kamila Polgárová
Aktuální postavení CAR T-lymfocytů v terapii non-Hodgkinských lymfomů

109 Prokop Vodička, Marek Trněný
Novinky v terapii difúzního velkobuněčného B-lymfomu

116 Lucie Dlouhá
Význam mikrobiomu u hematoonkologických pacientů

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

121 Petra Bělohlávková
Ruxolitinib v léčbě polycythemia vera – co všechno ještě nevíme?

125 Linda Vavříková, Kateřina Libigerová, Renáta Kopová
Péče o kůži onkologických pacientů

130 Marián Liberko, Renata Soumarová
Hepatocelulární karcinom – systémová léčba v roce 2024

137 Zdeňka Pechačová, Radka Lohynská, Tomáš Kořínek, Tereza Drbohlavová, Miloslav Pála
Nežádoucí účinky radioterapie a radiobiologické modelování

Čtvrtstoletí zkušeností
se vzděláváním lékařů

Při **on-line** vzdělávání jsme zaregistrovali **31 960 lékařů**



Počet **zobrazení** webových stránek našich časopisů je **959 120** za měsíc



Spustili jsme podcasty **Hovory o medicíně**





Uspořádali jsme **1 140 kongresů a seminářů**



V našich časopisech jsme vydali **16 523 odborných článků**

Nevěnujeme se jen práci. V Solenu se narodilo **45 dětí**

Řekli o nás…
Podívejte se na krátká videa se zkušenostmi těch, kteří s námi spolupracují od samého začátku →

www.solen.cz

SOLEN
45 let s vámi

SDĚLENÍ Z PRAXE

142 Ondřej Lukáč
Hypofosfatemie – přehlížený elektrolyt
Hypofosfatemie u pacientky s karcinomem žlučových cest

145 Vladimír Bartoš
Atypický intradermálny hladkosvalový tumor (kožný leiomyosarkóm): opis prípadu

PRO SESTRY

149 Olga Klepáčková, Jana Gabrielová, Martina Černá
Strategie zvládání u onkologicky nemocných seniorů – implikace pro ošetřovatelskou péči

Z HISTORIE MEDICÍNY

152 Monika Náležinská, Renata Kalábová, Josef Chovanec
Stručná historie léčby karcinomu ovaria

Připravujeme do příští **Onkologie** 2024 3

HLAVNÍ TÉMA – ONKOUROLOGIE SE ZAMĚŘENÍM NA KARCINOM PROSTATY
- Přístup k léčbě viscerálních metastáz u metastatického karcinomu prostaty
- Apalutamid v první linii komplexní onkologické léčby pacienta s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty
- Olaparib v léčbě metastatického karcinomu prostaty
- Stereotaktická radioterapie v léčbě karcinomu prostaty

VYCHÁZÍ V ČERVNU

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY
- Aktuální možnosti léčby Her2+ metastatického kolorektálního karcinomu
- Současné terapeutické strategie léčby očního melanomu
- Vývoj a pokrok mRNA vakcín pro léčbu melanomu
- Inovace a vývoj v terapii chronické lymfocytární leukemie

SDĚLENÍ Z PRAXE
- Pembrolizumab v léčbě dlaždicobuněčného karcinomu plic
- Kombinovaná terapie u pokročilého primárně metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty
- Individualizovaná terapie u pacienta s karcinomem prostaty

PRO SESTRY
- Samovyšetrenie prsníkov ako dôležitá súčasť prevencie rakoviny prsníka u žien

Zajímavá supplementa, nové publikace a mnoho dalších zajímavostí z oboru …

SOLEN MEDICAL EDUCATION

NOVĚ REGISTROVÁNO V EU

Jaypirca™ ▽

pirtobrutinib



Jaypirca je první a jediný schválený reverzibilní inhibitor BTK,

které může obnovit odpověď na léčbu inhibicí BTK u dospělých pacientů s MCL po selhání předchozí léčby kovalentním inhibirorem BTK.[1,2]

Indikace

Přípravek Jaypirca je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (MCL, mantle cell lymphoma), kteří podstoupili předchozí léčbu inhibitorem Brutonovy tyrozinkinázy (BTK).

Zkrácený souhrn údajů o přípravku

▽ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování**. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 úplného znění Souhrnu údajů o přípravku.

JAYPIRCA 100 mg a 50 mg potahované tablety:

Jaypirca (pirtobrutinib) je protinádorové léčivo, inhibitor proteinkináz. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje buď 100 mg nebo 50 mg pirtobrutinibu (pomocná látka monohydrát laktózy). **Indikace:** v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk, kteří podstoupili předchozí léčbu inhibitorem Brutonovy tyrozinkinázy. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 200 mg jednou denně, každý den přibližně ve stejnou dobu. Tableta se má spolknout celá, s jídlem nebo bez jídla. Léčba má pokračovat do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pokud pacient vyzvrací nebo vynechá dávku, má užít další dávku v plánovanou dobu a neužívat dávku navíc. Pokud se objeví některý z následujících stavů, musí být podávání přípravku Jaypirca přerušeno do doby, než dojde ke snížení na stupeň 1 nebo k úpravě na výchozí hodnotu: neutropenie stupně 3 s horečkou a/nebo infekcí, neutropenie stupně 4 trvající ≥ 7 dní, trombocytopenie stupně 3 s krvácením, trombocytopenie stupně 4, nehematologická toxicita stupně 3 nebo 4. Asymptomatická lymfocytóza není považována za nežádoucí účinek a pacienti mají pokračovat v užívání přípravku Jaypirca. V klinické studii byly nežádoucí příhody u omezeného počtu pacientů zvládány snížením dávky. Není nutná úprava dávky na základě věku a u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater. Nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku u dětí a dospívajících (< 18 let). Symptomy předávkování pirtobrutinibem nebyly stanoveny a pro předávkování pirtobrutinibem neexistuje specifická léčba. Při předávkování je třeba pacienty pečlivě sledovat a poskytnout jim odpovídající podpůrnou léčbu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U léčených pacientů se vyskytly vážné infekce včetně fatálních případů. U pacientů s vyšším rizikem oportunních infekcí je třeba zvážit profylaktickou antimikrobiální léčbu. V závislosti na stupni infekce a na tom, zda se vyskytuje s neutropenií, může být nutné přerušit podávání přípravku. U léčených pacientů se vyskytly krvácivé příhody včetně fatálních případů, v přítomnosti i nepřítomnosti trombocytopenie. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky krvácení. Při současném podávání s přípravkem Jaypirca je třeba zvážit rizika a přínosy antikoagulační nebo antiagregační terapie a zvážit další doplňkové sledování známek krvácení. Použití přípravku Jaypirca s warfarinem či ostatními antagonisty vitaminu K nebylo hodnoceno. V případě krvácivých příhod stupně 3 nebo 4 může být požadováno přerušení podávání přípravku. V závislosti na typu chirurgického výkonu a riziku krvácení je třeba zvážit poměr přínosu a rizika pozastavení podávání přípravku Jaypirca po dobu 3 až 5 dní před chirurgickým výkonem a po něm. U léčených pacientů se vyskytly cytopenie stupně 3 nebo 4, včetně neutropenie, anemie a trombocytopenie, v průběhu léčby je dle klinické indikace třeba sledovat kompletní krevní obraz. V závislosti na stupni cytopenie může být nutné přerušit podávání přípravku. U léčených pacientů byla pozorována fibrilace/flutter síní, zejména u pacientů s fibrilací síní a/nebo s vícečetnými kardiovaskulárními komorbiditami v anamnéze. Je třeba sledovat symptomy fibrilace a flutteru síní a dle klinické indikace vyšetřit elektrokardiogram. Na základě stupně fibrilace/flutteru síní může být zapotřebí přerušit podávání přípravku. U léčených pacientů byly často pozorovány další primární malignity, nejčastěji šlo o nemelanomové kožní nádory. U pacientů je třeba sledovat výskyt kožních nádorů a doporučit jim ochranu před expozicí slunečnímu záření. Při léčbě přípravkem Jaypirca byl vzácně hlášen syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS). Pacienti s vysokým rizikem vzniku TLS jsou pacienti s vysokou nádorovou zátěží před léčbou. U pacientů má být posouzeno riziko možného vzniku TLS a dle klinické indikace mají být pečlivě sledováni. Přípravek nemají užívat pacienti s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy. 1 tableta přípravku obsahuje méně než 1 mmol sodíku. **Interakce:** Při užívání s inhibitory CYP3A zapotřebí žádná úprava dávky přípravku Jaypirca, je-li to možné, vyhněte se současnému podávání silných induktorů CYP3A (např. rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu). Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice pirtobrutinibu při souběžném podávání s inhibitorem protonové pumpy. Pirtobrutinib může zvýšit plazmatické koncentrace substrátů CYP2C8, substrátů BCRP, substrátů P-gp, substrátů CYP2C19 a substrátů CYP3A. Pokud se nelze vyhnout jeho souběžnému podávání se substráty CYP2C8 (např. repaglinidem, dasabuvirem, selexipagem, rosiglitazonem, pioglitazonem a montelukastem), se substráty BCRP s úzkým terapeutickým indexem (např. s vysokými dávkami methotrexátu, mitoxantronem), se substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem (např. s dabigatran-etexilátem a digoxinem), substráty CYP2C19 s úzkým terapeutickým indexem (např. s fenobarbitalem a mefenytoinem) a substráty CYP3A s úzkým terapeutickým indexem (např. s alfentanilem, midazolamem, takrolimem), je třeba zvážit pečlivé klinické sledování. **Fertilita, těhotenství a kojení:** O účinku pirtobrutinibu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje. Pirtobrutinib může v případě podávání těhotné ženě vyvolat poškození plodu. Přípravek Jaypirca se nemá používat v těhotenství. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a alespoň 5 týdnů po poslední dávce přípravku Jaypirca používat spolehlivou metodu antikoncepce. Mužům se doporučuje během léčby a 3 měsíce po poslední dávce přípravku Jaypirca používat účinnou metodu antikoncepce a nepočít dítě. Kojení má být přerušeno během léčby a jeden týden po poslední dávce přípravku Jaypirca. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Jaypirca má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů byly při léčbě přípravkem Jaypirca hlášeny únava, závrať a astenie, které je třeba zvážit při posuzování schopnosti řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně jsou únava (26,3 %), neutropenie (22,8 %), průjem (22,1 %) a kontuze (19,0 %). Nejčastějšími těžkými (stupně ≥ 3) nežádoucími účinky jsou: neutropenie (19,7 %), anemie (7,9 %) a trombocytopenie (6,6 %). Závažné nežádoucí účinky spojené s přípravkem Jaypirca se vyskytly u 11,3 % pacientů a nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (vyskytujícími se u ≥1 % pacientů) byly pneumonie (4,7 %), neutropenie (2,2 %), anemie (1,7 %) a infekce močových cest (1,0 %). Fatální nežádoucí účinky byly pozorovány u 0,3 % pacientů (2 pacientů) v důsledku pneumonie a u 0,1 % pacientů (1 pacienta) v důsledku hemoragie. **Balení, výdej a hrazení:** balení po 28, 30 nebo 84 potahovaných tabletách 50 mg nebo balení po 28, 30, 56, 60, 84 nebo 168 potahovaných tabletách 100 mg (blistry z PCTFE/ PVC zatavené hliníkovou fólií). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis s preskripčním omezením a přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Podmínky pro uchovávání:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel registračního rozhodnutí:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Číslo registračního rozhodnutí a datum poslední revize textu:** EU/1/23/1738/001-009; 30.10. 2023

Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku obdržíte na webových stránkách VPOIS spol. Lilly: https://www.lilly.cz/cs/produkty/vpois.aspx nebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobřežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111.

BTK=Brutonova tyrosinkináza; MCL=lymfom z plášťových buněk.

Reference: 1. Jaypirca (pirtobrutinib). Summary of Product Characteristics. Eli Lilly Nederland B.V. **2.** Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet. 2021;397(10277):892-901.

ELI LILLY ČR, s.r.o.,
Pobřežní 394/12, 186 00 Praha 8, Tel.: +420 234 664 111, www.lilly.com/cz

PP-PT-CZ-0017

Současné možnosti cílené terapie u chronické lymfocytární leukemie

Martin Špaček
I. interní klinika – hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha

V terapii chronické lymfocytární leukemie (CLL) došlo v posledním desetiletí k zásadním změnám s výrazným zlepšením léčebných výsledků a delším přežitím pacientů s tímto onemocněním. Revoluční změnou byl příchod cílených léků, a to zejména inhibitorů Brutonovy tyrozinkinázy (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) a Bcl2 inhibitorů (venetoklax). Tyto malé molekuly již i v běžné praxi prakticky nahradily chemoterapii, a to nejdříve v relapsech, a v poslední době i v první linii léčby CLL. Mezi hlavní výhody cílené terapie patří lepší tolerance léčby a vysoká účinnost, a to i u skupiny pacientů s prognosticky nepříznivou aberací genu TP53, kteří zpravidla byli refrakterní na chemoterapii. Tento článek shrnuje aktuální možnosti cílené terapie a hlavní trendy vývoje léčby CLL.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, BTK inhibitory, Bcl2 inhibitory.

Current targeted therapy options in chronic lymphocytic leukemia

The treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) has undergone profound changes in the last decade with significant improvements in therapeutic outcomes and longer survival of patients with this disease. A major change has been the advent of targeted drugs, especially Bruton's tyrosine kinase inhibitors (acalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) and Bcl2 inhibitors (venetoclax). These small molecules have already practically replaced chemotherapy in routine practice, first in relapse setting and more recently in first-line treatment of CLL. The main advantages of targeted therapy include better tolerance to treatment and high efficacy, including in the group of patients with prognostically unfavourable TP53 gene aberrations, who were usually refractory to chemotherapy. This article summarizes the current options for targeted therapy and the main trends in CLL treatment.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, BTK inhibitors, Bcl2 inhibitory.

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) patří mezi nejčastější hematoonkologická onemocnění v dospělosti s incidencí 5–6 případů na 100 tisíc obyvatel za rok. Zpravidla se jedná o starší pacienty s mediánem věku při diagnóze kolem 70 let, může se ale vyskytnout také u výrazně mladších nemocných i kolem 30 let. Většina nemocných je v současné době diagnostikována v časném klinickém stadiu, kdy mnohdy bývá přítomna pouze lymfocytóza, která je zachycena při vyšetření krevního obrazu např. v rámci preventivních prohlídek nebo při předoperačním vyšetření apod. V případě lymfocytózy nejasné etiologie (není zjevná infekční příčina apod.) je zlatým standardem kromě mikroskopického diferenciálu leukocytů provedení imunofenotypizace pomocí průtokové cytometrie. CLL buňky exprimují velmi specifický imunofenotyp s pozitivitou znaků CD19, CD5, CD23, CD200 atd.

CLL je onemocnění s významně variabilním průběhem, řada pacientů může být dlouhodobě pouze sledována a část z nich

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(2):92-97**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.017**
Článek přijat redakcí: 31. 1. 2024
Článek přijat k tisku: 1. 3. 2024

MUDr. Martin Špaček, Ph.D.
martin.spacek@vfn.cz



BRUKINSA
(ZANUBRUTINIB)

BTK INHIBITOR NOVÉ GENERACE SCHVÁLENÝ VE 4 INDIKACÍCH[1,2]

CLL
CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

WM
WALDENSTRÖMOVA MAKROGLOBULINEMIE

MZL
LYMFOM MARGINÁLNÍ ZÓNY

FL
FOLIKULÁRNÍ LYMFOM

OD 1. 11. 2023 NOVĚ HRAZEN V INDIKACI CLL[3]

BeiGene

Brukinsa® zanubrutinib 80 mg tvrdé tobolky

Reference: 1. BRUKINSA. European Union Summary of Product Characteristics. BeiGene, Ltd; 2023. **2.** Tam CS, et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 021;14(11):1329–1344.
3. NPM Rozhodnuti BRUKINSA, Sp. zn. SUKLS120337/2023, sukl.cz.

Zkratky: BTK: Brutonova tyrozinová kináza

Zkrácená informace o léčivém přípravku Brukinsa (zanubrutinibum)

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku (SmPC).

Název přípravku: *Brukinsa 80 mg tvrdé tobolky* **Kvalitativní a kvantitativní složení:** jedna tvrdá tobolka obsahuje zanubrutinibum 80 mg. Obsah tobolky: mikrokrystalická celulosa, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-lauryl-sulfát (E 487), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát. Obal tobolky: želatina, oxid titaničitý (E 171). Potiskový inkoust: šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520). **Terapeutické indikace:** Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií (WM), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu, nebo v první linii k léčbě pacientů nevhodných pro chemoimunoterapii. Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lymfomem marginální zóny (MZL), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu na bázi protilátky anti-CD20. Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukemií (CLL). Přípravek BRUKINSA je indikován v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s refrakterním nebo relabovaným folikulárním lymfomem (FL), kteří podstoupili alespoň dvě předchozí systémové léčby. **Dávkování a způsob podání:** léčba tímto léčivým přípravkem má být zahájena a kontrolována lékařem, který má zkušenosti s použitím protinádorových léčivých přípravků. Dávkování: doporučená celková denní dávka zanubrutinibu je 320 mg. Denní dávku je možné užívat jednou denně (čtyři tobolky 80 mg) nebo rozdělenou do dvou dávek po 160 mg (dvě tobolky 80 mg). Léčba přípravkem BRUKINSA má pokračovat až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Doporučené úpravy dávky zanubrutinibu z důvodu nežádoucích účinků nebo současně aplikované léčby jsou uvedeny v SmPC. **Zvláštní populace:** U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) nebo dialýzou je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků (viz SmPC). Doporučená dávka přípravku BRUKINSA u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha) je 80 mg perorálně dvakrát denně. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater bedlivě sledujte výskyt nežádoucích příhod vyvolaných přípravkem BRUKINSA (viz SmPC). Způsob podání: přípravek BRUKINSA je určen pro perorální užívání. Tvrdé tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Pacienty je nutné instruovat, aby polykali tobolky vcelku, zapíjeli je vodou, a aby je neotvírali, nelámali ani nekousali. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SmPC). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Krvácení: u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly závažné a fatální hemoragické příhody. U pacientů byl hlášen výskyt krvácivých příhod 3. nebo vyššího stupně, včetně intrakraniálního a gastrointestinálního krvácení, hematurie a hemotoraxu. U pacientů s hematologickými malignitami docházelo ke krvácivým příhodám jakéhokoli stupně, včetně purpury a petechie. U pacientů podstupujících antiagregační nebo antikoagulační léčbu může přípravek BRUKINSA zvyšovat riziko krvácení a známky krvácení je proto u nich nutno sledovat. Současně s přípravkem BRUKINSA nemá být podáván Warfarin nebo další antagonisté vitaminu K. U pacientů je nutno sledovat známky a příznaky krvácení a sledovat celkový krevní obraz. Infekce: u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly fatální a nefatální infekce (včetně bakteriálních, virových nebo mykotických infekcí nebo sepse) a oportunní infekce (např. herpetické virové infekce, kryptokokové infekce, aspergilóza a pneumocystóza). Před začátkem léčby přípravkem BRUKINSA je nutné u pacientů zjistit výskyt HBV. Cytopenie: u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA byl na základě laboratorních měření hlášen výskyt cytopenií 3. nebo 4. stupně, včetně neutropenie, trombocytopenie a anemie. Druhé primární malignity: u pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly druhé primární malignity, včetně nekožního karcinomu. Nejčastějšími druhými primárními malignitami byly karcinomy kůže (bazocelulární karcinom a dlaždicobuněčný karcinom kůže). Fibrilace síní a flutter: u pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem BRUKINSA, zejména u pacientů s rizikovými faktory srdečních komplikací, hypertenzí a akutními infekcemi, se vyskytla fibrilace síní a flutter síní. Syndrom nádorového rozpadu: při léčbě zanubrutinibem byl vzácně hlášen syndrom nádorového rozpadu, zejména u pacientů, kteří byli léčeni pro chronickou lymfocytární leukemii (CLL). **Interakce:** zanubrutinib je primárně metabolizován enzymem 3A cytochromu P450 (CYP3A). Souběžné užívání přípravku BRUKINSA a léčivých přípravků silně nebo středně silně inhibujících CYP3A (posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itrakonazol, klarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telapravir, erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruitový džus, sevillské pomeranče) může zvyšovat expozici zanubrutinibu. Souběžné používání zanubrutinibu a silných nebo středně silných induktorů CYP3A (karbamazepin, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin, rifabutin) může snižovat plazmatické koncentrace zanubrutinibu. Zanubrutinib je mírný induktor CYP3A a CYP2C19. Souběžné užívání zanubrutinibu může snižovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou jejich substráty. Při souběžném podávání perorálních P-gp substrátů s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin) je nutná opatrnost, protože zanubrutinib může zvyšovat jejich koncentrace. **Těhotenství a kojení:** na základě nálezů u zvířat může BRUKINSA při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu (viz SmPC). Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání přípravku BRUKINSA a po dobu do jednoho měsíce po ukončení terapie používat vysoce účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby přípravkem BRUKINSA přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** U některých pacientů užívajících přípravek BRUKINSA byla hlášena únava, závratě a astenie, což je nutno vzít v úvahu při hodnocení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, podlitiny, neutropenie, krvácení/hematom, vyrážka, muskuloskeletální bolest, kašel, průjem, pneumonie, zhmožděniny, trombocytopenie, únava, anemie, hypertenze, artralgie, infekce močových cest, zácpa, závrať, hematurie, bolest zad, snížený absolutní počet neutrofilů, trombocytů a hemoglobinu. Časté: petechie, epistaxe, pruritus, periferní edém, infekce dolních cest dýchacích, purpura, bronchitida, astenie, fibrilace síní a flutter, ekchymóza, febrilní neutropenie. Méně časté: reaktivace hepatitidy B, gastrointestinální krvácení, syndrom nádorového rozpadu. Není známo: generalizovaná exfoliativní dermatitida. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Druh obalu a obsah balení:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem. Lahvička obsahuje 120 tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BeiGene Ireland Limited, 10 Earlsfort Terrace, Dublin 2 D02 T380, Irsko **Registrační číslo:** EU/1/21/1576/001 **Datum revize textu:** 15/11/2023. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL): https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek nebo společnosti BeiGene Ireland Limited prostřednictvím e-mailu: bg.ireland@beigene.com nebo telefonu: +353 1 566 7660 případně lokálnímu zastoupení společnosti Swixx Biopharma s.r.o.: medinfo.czech@swixxbiopharma.com

Datum přípravy zkrácené informace o léčivém přípravku Brukinsa: 11/2023

Swixx BioPharma Modern Medicines for All
Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1,
tel.: +420 242 434 222, www.swixxbiopharma.com

PM-CZ-2024-2-610, Datum přípravy: 2/2024

nepotřebuje zahájit léčbu nikdy. Naopak u části pacientů může probíhat CLL agresivněji s nutností zahájení terapie záhy po diagnóze. Terapie je u CLL indikována pouze v případě jasných známek aktivity choroby, tj. pacienti s pokročilým onemocněním v klinickém stadiu III/IV dle Raie nebo pacienti s nálezem symptomatické, masivní či rychle progredující lymfadenopatie či splenomegalie, s výraznými B-symptomy apod. (1).

Léčba CLL doznala v posledním desetiletí revoluční změny s příchodem nových cílených léků. Hlavní skupinou těchto malých molekul jsou inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi) a Bcl-2 inhibitory (Bcl-2i). V současné době jsou i v běžné praxi dostupné tři kovalentní BTKi, akalabrutinib, ibrutinib a zanubrutinib. Ve skupině Bcl-2i je zatím dostupný jediný zástupce, a to venetoklax. Pro úplnost nutno zmínit ještě idelalisib, inhibitor fosfatidylinositol 3-kinázy delta, který ale vzhledem k nižší účinnosti a větší toxicitě je v léčbě CLL využíván již jen velmi sporadicky.

Mezi hlavní výhody cílené terapie patří zpravidla vyšší účinnost (včetně pacientů s aberací genu TP53), nižší četnost nežádoucích účinků proti chemoterapii či jednodušší aplikace (jedná se o perorální preparáty). Díky tomu lze léky podávat i u významně starších či komorbidních pacientů, byť je zapotřebí pamatovat na některé specifické nežádoucí účinky a lékové interakce.

Cílené léky v relapsech CLL prakticky již zcela vytlačily chemoterapii, v první linii bohužel stále nejsou tyto preparáty hrazené pro všechny pacienty. Nejvíce chybí úhrada cílených léků u mladších nemocných, kteří jsou bez významných komorbidit a u kterých je standardně k dispozici pouze imunochemoterapeutický režim FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab).

Zásadní rozdíl v cílených lécích je strategie jejich podávání, které může být kontinuální až do progrese či významné toxicity, přičemž takto se podávají všechny kovalentní BTKi. Druhou možností je podávání po fixní dobu, kam patří režimy s venetoklaxem. V první linii je to venetoklax + obinutuzumab (VenO) po dobu jednoho roku, v relapsech venetoklax + rituximab (VenR) po dobu dvou let. Novějším terapeutickým přístupem je kombinace cílených léků, BTK inhibitoru a Bcl-2 inhibitoru. Schválenou indikaci u CLL má kombinace ibrutinib + venetoklax, která se podává celkově po dobu 15 měsíců, nicméně v ČR dosud nemá stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. V dalším textu jsou představeny jednotlivé cílené preparáty, které mají schválenou indikaci a úhradu (Tabulka 1), nebo jsou v pokročilé fázi klinického zkoušení. Současná doporučení pro léčbu CLL v ČR zohledňující úhradová kritéria jsou v Tabulce 2 a 3.

Akalabrutinib

Akalabrutinib je kovalentní BTK inhibitor 2. generace, schválený v Evropě pro léčbu CLL v roce 2020. V první linii léčby ve studii ELEVATE-TN byla porovnávána monoterapie akalabrutinibem vs. kombinace akalabrutinib-obinutuzumab vs. chlorambucil-obinutuzumab. Medián přežití bez progrese (PFS) byl při 4letém sledování 87 % akalabrutinib-obinutuzumab vs. 78 % akalabrutinib v monoterapii vs. 25 % chlorambucil-obinutuzumab ($P < 0{,}0001$) (2). Z hlediska účinnosti se kombinace akalabrutinibu s obinutuzumabem jeví jako nejlepší, nicméně v běžné praxi se tento režim v podstatě nepoužívá, zásadní je totiž

Tab. 1. *Cílené malé molekuly se schválenou indikací a úhradou pro léčbu chronické lymfocytární leukemie v ČR (stav 01/2024)*

Látka	Mechanismus účinku	SPC indikace u CLL	Dávkování	Poznámka
Akalabrutinib, obchodní název Calquence	Kovalentní inhibitor Brutonovy tyrozikinázy	V monoterapii nebo v kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou CLL. V monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu.	100 mg 2× denně	Vyšší riziko krvácení – nutnost vysazení před chirurgickými výkony a opatrnost při souběžné antikoagulační či antiagregační terapii.
Ibrutinib, obchodní název Imbruvica	Kovalentní inhibitor Brutonovy tyrozikinázy	V monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo venetoklaxem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou CLL. V monoterapii nebo v kominaci s bendamustinem a rituximabem indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii.	420 mg 1× denně p. o. (tj. 3 tbl 140 mg) kontinuálně	Vyšší riziko krvácení – nutnost vysazení před chirurgickými výkony a opatrnost při souběžné antikoagulační či antiagregační terapii; riziko fibrilace síní; úprava dávky při současném podávání inhibitorů cytochromu P450.
Idelalisib, obchodní název Zydelig	Inhibitor fosfatidylinositol 3-kinázy delta (PI3Kδ)	Je indikován v kombinaci s rituximabem k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu, nebo jako léčba první linie při výskytu delece 17p nebo mutace TP53 u pacientů, u nichž není vhodná žádná jiná léčba.	150 mg 2× denně p. o. kontinuálně	Hlavní nehematologické nežádoucí účinky: elevace jaterních transamináz, průjem/kolitida, pneumonitida.
Venetoklax, obchodní název Venclyxto	Bcl-2 inhibitor	V kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě pacientů s dosud neléčenou CLL. V kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu.	400 mg 1× denně p. o. (tj. 4 tbl 100 mg) kontinuálně. Zahajovací dávka je 20 mg 1× denně po dobu 7 dnů. Dávka se musí po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat až na doporučenou denní dávku 400 mg.	Vyšší riziko syndromu nádorového rozpadu (TLS), proto je nutné zahajovat léčbu postupným navyšováním dávky.
Zanubrutinib, obchodní název Brukinsa	Kovalentní inhibitor Brutonovy tyrozikinázy	Indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s CLL.	160 mg 2× denně (případně 320 mg 1× denně)	Vyšší riziko krvácení – nutnost vysazení před chirurgickými výkony a opatrnost při souběžné antikoagulační či antiagregační terapii.

Tab. 2. *Přehled možností pro 1. linii léčby CLL (https://www.hematology.cz/cervena-kniha-lecebne-postupy-v-hematologii)*

	Hlavní léčebná možnost na základě úhradových podmínek v ČR	Další léčebné možnosti (dle abecedy)
Nepřítomnost delece 17p/mutace *TP53*		
Nemocní v dobrém stavu	FCR	Akalabrutinib ± obinutuzumab* Ibrutinib* Ibrutinib + venetoklax* Venetoklax + obinutuzumab* Zanubrutinib*
Nemocní s významnými komorbiditami	Venetoklax + obinutuzumab	Akalabrutinib ± obinutuzumab* Ibrutinib* Ibrutinib + venetoklax* Obinutuzumab + chlorambucil Venetoklax + obinutuzumab* Zanubrutinib*
Přítomnost delece 17p/mutace *TP53*		
	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib)§	Ibrutinib + venetoklax* Idelalisib + rituximab** Venetoklax + obinutuzumab***

**Léčba nemá t. č. v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění*
***U pacientů, u nichž není vhodná žádná jiná léčba*
****Úhrada t. č. pouze pro nemocné s významnými komorbiditami*
§Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib)
FCR = fludarabin + cyklofosfamid + rituximab

ztráta velké výhody podávání akalabrutinibu v monoterapii, kdy se jedná pouze o perorální léčbu bez nutnosti infuzní terapie, hospitalizace apod.

Ve studii ASCEND byli pacienti s relapsem/refrakterní CLL léčeni akalabrutinibem nebo léčbou dle výběru zkoušejícího (idelalisib + rituximab nebo bendamustin + rituximab). Akalabrutinib dosáhl signifikantně delší PFS: při mediánu sledování 4 roky bylo PFS 62 % u akalabrutinibu vs. 19 % ve druhém rameni (většina pacientů dostala idelalisib + rituximab) (3). Celkového přežití (OS) bylo ve 42 měsících 78 % u akalabrutinibu versus 65 % ve druhém rameni (p = 0,078).

V randomizované nezaslepené klinické studii ELEVATE-RR byl přímo porovnán akalabrutinib s ibrutinibem u pacientů s relapsem CLL s nepříznivou genetikou, tj. delecí 17p nebo delecí 11q. Bylo dosaženo stejného mediánu PFS v obou ramenech 38,4 měsíců (4). Avšak lišil se výskyt a zastoupení jednotlivých nežádoucích účinků, přičemž průjem jakéhokoliv stupně, artralgie, hypertenze, kontuze a fibrilace síní se u akalabrutinibu oproti ibrutinibu vyskytovaly méně často. Naopak bolest hlavy a kašel se vyskytovaly častěji u akalabrutinibu oproti ibrutinibu. Z klinického pohledu je nejdůležitější zejména snížení výskytu fibrilace síní jakéhokoli stupně (9,4 % akalabruinib vs. 16 % ibrutinib).

Akalabrutinib může být rovněž úspěšně podáván u pacientů s předchozí intolerancí jiného kovalentního BTK inhibitoru, nikoli však při progresi na předchozí BTKi. Standardní dávkování je 100 mg p. o. 2× denně do progrese či neakceptovatelné toxicity. V minulosti popisovaná kontraindikace souběžného podávání inhibitorů protonové pumpy byla vyřešena změnou preparátu na akalabrutinib-maleinát, kde toto omezení již neplatí.

Tab. 3. *Možnosti léčby relapsu/refrakterní CLL (https://www.hematology.cz/cervena-kniha-lecebne-postupy-v-hematologii)*

Předchozí léčba CLL	Hlavní léčebná možnost (dle abecedy)
Bez předchozí terapie kovalentním BTK inhibitorem nebo venetoklaxem	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib)*§ Venetoklax + rituximab
Kovalentní BTK inhibitor – progrese	Venetoklax + rituximab
Kovalentní BTK inhibitor – intolerance	Alternativní kovalentní BTK inhibitor Venetoklax + rituximab
Venetoklax – progrese/intolerance	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib)
Venetoklax – pozdní relaps**	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) Venetoklax + rituximab

**Kontinuální léčba BTK inhibitorem je preferována při přítomnosti delece 17p/mutace TP53*
***Pozdní relaps není po léčbě venetoklaxem v současné době jasně definován, předpokládá se trvání předchozí remise minimálně 1 rok po dokončení léčby*
§Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib)

Ibrutinib

Ibrutinib byl v roce 2014 prvním kovalentním BTKi schváleným pro použití u CLL. V registrační studii fáze III RESONATE se porovnával ibrutinib s ofatumumabem u předléčených pacientů s CLL. Finální výsledky studie při mediánu sledování 6,1 roku prokázaly signifikantně lepší PFS u ibrutinibu proti ofatumumabu (44 vs. 8 měsíců), přičemž v době analýzy 68 % pacientů randomizovaných na ofatumumab přešlo na ibrutinib (5). Mezi relativně specifickými nežádoucími účinky ibrutinibu byly pozorovány fibrilace síní, arteriální hypertenze a krvácivé příhody. Vzhledem k vyšší četnosti nežádoucích účinků, zejména fibrilací síní, se v současnosti preferují BTKi druhé generace (akalabrutinib, zanubrutinib), a to především u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem. Ibrutinib ale zůstává terapeutickou možností při intoleranci jiných kovalentních BTKi, resp. jako součást režimu v první linii v kombinaci s venetoklaxem.

Idelalisib

Jde se o selektivní perorální PI3Kδ inhibitor, který v kombinaci s rituximabem v porovnání s rituximabem + placebo dosáhl významně lepší celkovou odpověď (84 % vs. 16 %) i medián PFS (19 vs. 6 měsíců) (6).

V současné době je použití idelalisibu značně limitované, a to především z důvodu četnějších nežádoucích účinků. Mezi nejčastější a potenciálně velmi závažné patří hlavně průjem/kolitida. Výjimečně jej v běžné praxi můžeme využít po vyčerpání jiných terapeutických možností.

Venetoklax

Venetoklax je první a dosud jediný selektivní Bcl-2 inhibitor schválený pro použití v léčbě CLL. V prvních klinických studiích prokázal významnou a rychlou klinickou aktivitu, což ale bylo provázeno zvýšeným rizikem syndromu nádorového rozpadu (TLS). Po zavedení postupného zvyšování dávky (ramp-up) na začátku léčby (vždy po týdnu 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg a finální dávka 400 mg 1× denně p. o.) a dalších preventivních opatření, téměř nebyly pozorovány klinicky významné TLS. Často je u venetoklaxu pozorována neutropenie, kterou ale lze ve většině případů rychle vyřešit podáváním růstových faktorů (G-CSF). Oproti BTKi nemá venetoklax v zásadě žádné „specifické" nežádoucí účinky. Výhodou režimů s venetoklaxem je fixní délka podávání, tj. v první linii v kombinaci s obinutuzumabem 1 rok a v relapsu v kombinaci s rituximabem 2 roky. Předpokladem umožňujícím fixní délku terapie je vysoká účinnost venetoklaxu s vysokým počtem kompletních remisí, včetně remisí s nedetekovatelnou minimální reziduální nemocí (MRN).

V první linii ve studii CLL14 byl u komorbidních pacientů (CIRS > 6, clearance kreatininu < 70 ml/min) porovnáván venetoklax + obinutuzumab (venetoklax podáván po fixní délku 12 měsíců) vs. chlorambucil + obinutuzumab (7). Při 5letém sledování bylo PFS v režimu s venetoklaxem 63 % vs. 27 % ve druhém rameni. V době ukončení terapie dosáhl venetoklax-obinutuzumab vysokého zastoupení nedetekovatelné MRN (76 % v periferní krvi, 57 % v kostní dřeni).

Nověji byla publikována data ze studie CLL13, kam byli zařazováni fit pacienti s CLL (CIRS ≤ 6, normální clearance kreatininu) (8). Pacienti byli randomizováni do čtyř ramen: chemoimunoterapie (FCR nebo BR), VenR, VenO, nebo VenO + ibrutinib (délka podávání venetoklaxu byla ve všech ramenech 1 rok). Režim VenO vs. chemoimunoterapie dosáhl statisticky významně vyššího počtu nedetekovatelné MRN v periferní krvi (86,5 % vs. 52 %, p < 0,0001) a vyššího PFS ve třech letech (88 % vs. 76 %, p < 0,0001).

Pacienti s relapsem CLL byli v randomizované studii MURANO léčeni režimem VenR (venetoklax po dobu 2 let) nebo režimem BR. Při 5letém sledování dosáhla kombinace VenR významně delší medián PFS 54 měsíců vs. 17 měsíců (9). Významný rozdíl byl i v OS (VenR medián nedosažen vs. 87,8 měs. u BR), a to přesto, že většina pacientů s relapsem po BR dostala cílenou léčbu.

Zanubrutinib

Zanubrutinib je dalším kovalentním BTKi 2. generace, který byl v roce 2022 schválen pro léčbu CLL. Ve studii studii SEQUOIA v první linii prokázal zanubrutinib v porovnání s kombinací BR delší PFS ve 2 letech (86 % vs. 70 %), při prodlouženém mediánu sledování 43,7 měsíců potom bylo PFS 82,4 % vs. 50 % (10).

Další randomizovaná nezaslepená studie ALPINE byla designována jako přímé porovnání zanubrutinibu a ibrutinibu u pacientů s relapsem CLL (11). Ve 2 letech bylo PFS 78,4 % v případě zanubrutinibu a 65,9 % u ibrutinibu. Důležité bylo i porovnání nežádoucích účinků, přičemž bezpečností profil zanubrutinibu byl příznivější s nižším počtem nežádoucích účinků vedoucích k ukončení léčby a zejména s nižším výskytem fibrilací síní jakéhokoli stupně (5,2 % vs. 13,3 %).

Podobně jako u akalabrutinibu je rovněž zanubrutinib terapeutickou alternativou v případě intolerance na jiný kovalentní BTKi. Podle studie fáze 2 u B-lymfocytárních malignit většina pacientů neměla recidivu intolerance, která se objevila na předchozím BTKi (12).

Ibrutinib + venetoklax

Tato kombinace BTK a Bcl-2 inhibitorů má již od roku 2022 v Evropě schválenou indikaci k léčbě CLL v první linii, v ČR ale nemá dosud stanovenou úhradu. Jednou z výhod tohoto režimu je kromě vysoké účinnosti i úvodní podání 3 cyklů monoterapie ibrutinibem (následované 12 měsíci kombinované terapie), což významně snižuje riziko TLS při následném zahájení venetoklaxu. Studie fáze 3 GLOW porovnávala ibrutinib + venetoklax proti režimu chlorambucil + obinutuzumab u starších a/nebo komorbidních pacientů v první linii (13). Ve 4 letech bylo PFS 75 % vs. 25 % a rovněž i celkové přežití bylo významně vyšší (88 % vs. 78 %). Ve studii fáze 2 CAPTIVATE byli mladší a fit nemocní rovněž léčeni režimem ibrutinib-venetoklax (14). V kohortě s fixní délkou byly celkové odpovědi na léčbu 96 %, přičemž 56 % dosáhlo kompletní remise a PFS ve 2 letech bylo 95 %.

Pirtobrutinib

Pirtobrutinib je nekovalentní (reverzibilní) BTKi, který dosud nemá v Evropě schválenou indikaci na léčbu CLL, ale vzhledem k pokročilosti klinického zkoušení lze jeho využití v běžné praxi v blízké době očekávat. Jednou z jeho výhod je účinnost také u pacientů s CLL, kteří progredovali na předchozím kovalentním BTKi (15). V této studii u výrazně předléčených pacientů s mediánem 3 předchozích linií léčby (z nich 40 % bylo předléčeno i venetoklaxem), byla celková odpověď na pirtobrutinib 82,2 %, medián PFS 19,6 měsíců.

Závěr

Účinnost léčby a prognóza pacientů s CLL se v posledních letech dramaticky zlepšily s příchodem cílených malých molekul. Důležité je posouvat cílenou léčbu již do první linie, což prokazatelně vede k delšímu celkovému přežití nemocných s CLL. Chemoterapie je již v současné době u CLL využívána minimálně a s očekávaným dalším rozšířením úhrady cílených léků se její použití dále omezí. V příštích letech můžeme očekávat nárůst pacientů již tzv. dvojitě exponovaných, případně i dvojitě refrakterních (tj. po kovalentním BTKi a venetoklaxu), kde v současné době nemáme v praxi vhodnou terapeutickou alternativu. Naději v tomto směru nabízí zejména nekovalentní BTKi, které mají prokázanou účinnost i v této situaci. Navíc aktuálně probíhá řada klinických studií, které kombinují v současnosti používané i další nové BTKi a Bcl-2i, případně i s anti-CD20 protilátkou. Některé studie využívají i monitorace MRN k ovlivnění délky léčby, což může být v budoucnu další zajímavá strategie léčby CLL.

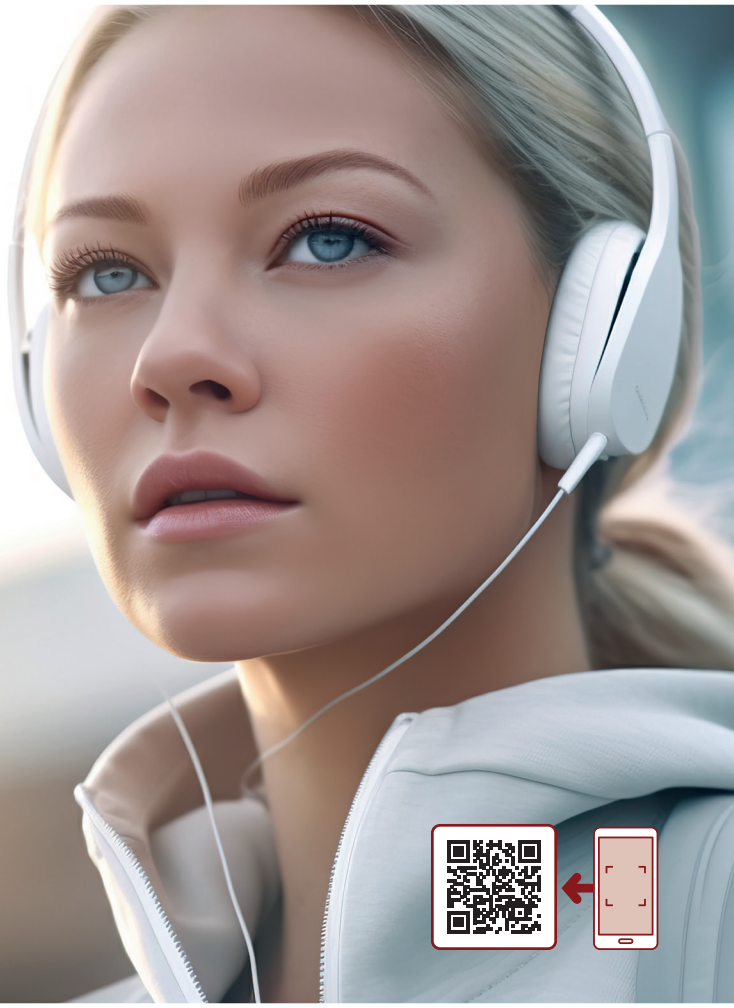
LITERATURA

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-2760.
2. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2022;36(4):1171-1175.
3. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. HemaSphere. 2022;6(12):E801.
4. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J. Clin. Oncol. 2021;39(31):3441-3452.
5. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am. J. Hematol. 2019;94(12):1353-1363.
6. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N. Engl. J. Med. 2014;370(11):997-1007.
7. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. Oncol. 2020;21(9):1188-1200.
8. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. N. Engl. J. Med. 2023;388(19):1739-1754.
9. 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.
10. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. Oncol. 2022;23(8):1031-1043.
11. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N. Engl. J. Med. 2023;388(4):319-332.
12. Shadman M, Flinn IW, Levy MY, et al. Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study. Lancet. Haematol. 2023;10(1):e35-e45.
13. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. NEJM Evid. 2022;1(7).
14. 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.
15. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. N. Engl. J. Med. 2023;389(1):33-44.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Pro vás
a vaše pacienty
vysíláme
PODCASTY

NOVĚ:
Kdy nám zdravotní a sociální systém podává pomocnou ruku?



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

Více na **www.solen.cz**

V podcastových aplikacích hledejte HOVORY O MEDICÍNĚ

Rituximab-venetoklax ve druhé linii léčby chronické lymfocytární leukemie u pacienta s mutací TP53

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

Aktuálně dostupná data z klinických studií jednoznačně dokládají benefit cílené terapie oproti chemoimunoterapii v léčbě relabované či refrakterní chronické lymfocytární leukemie (R/R CLL). Jednou z dominantně používaných modalit cílené léčby je kombinace antiCD20 protilátky rituximabu a inhibitoru antiapoptotického proteinu BCL-2 venetoklaxu, jejíž efektivita a bezpečnost byly prokázány v rámci studie Murano. Hlavními výhodami tohoto režimu je časově limitovaná terapie, vysoké procento dosažených dlouhotrvajících léčebných odpovědí a vysoké procento hlubokých remisí na úrovni měřitelné reziduální choroby (MRD). Časově limitovaná terapie také umožňuje diskuzi o možnosti opakování léčby v případě laboratorního či klinického relapsu. Robustní data podporující tento přístup však zatím chybí. Venetoklax navíc dosahuje velmi dobrých výsledků i ve skupině vysoce rizikových pacientů s mutací TP53. Z nežádoucích účinků je třeba jmenovat především syndrom z nádorového rozpadu během ramp-up periody a cytopenie vyskytující se v průběhu léčby. Naše kazuistika dokumentuje případ pacienta s chronickou lymfocytární leukemií, včetně prokázané mutace TP53, u kterého byla ve druhé linii léčby použita kombinace rituximab-venetoklax (R-Ven) s velmi dobrou klinickou odpovědí.

Klíčová slova: relabovaná/refrakterní chronická lymfocytární leukemie, venetoklax, rituximab, mutace TP53.

Rituximab-venetoclax in the second line of treatment of chronic lymphocytic leukemia in a patient with TP53 mutation

Currently available data from clinical trials clearly demonstrate the benefit of targeted therapy over chemoimmunotherapy in the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL). One of the predominantly used modalities of targeted therapy is the combination of the antiCD20 antibody rituximab and the BCL-2 anti-apoptotic protein inhibitor venetoclax, whose efficacy and safety were confirmed in the Murano trial. The main advantages of this regimen are the time-limited therapy, the high percentage of long-lasting treatment responses and the high percentage of deep remissions at the measurable residual disease (MRD) level. In addition, the time-limited therapy allows discussion of the possibility of repeating the treatment in case of laboratory or clinical relapse. However, robust data supporting this approach are still lacking. Venetoclax also achieves very good results in the group of high-risk patients with TP53 mutation. Among the side effects, it is important to mention tumor-lysis syndrome during the ramp-up period and cytopenias occurring in the course of treatment. Our case report documents the case of a patient with chronic lymphocytic leukemia, including a proven TP53 mutation, in whom the rituximab-venetoclax combination (R-Ven) was used as a second-line treatment with a very good clinical response.

Key words: relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia, venetoclax, rituximab, TP53 mutation.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(2):98-102**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.018**
Článek přijat redakcí: 5. 2. 2024
Článek přijat k tisku: 25. 2. 2024

MUDr. Tereza Shokralla
tereza.shokralla@vfn.cz

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:** venetoclaxum. **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 5tydenního 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 (GrCl < 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 %) kterékoliv 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 %) kterékoliv stupně trombocytopenie, febrilní neutropenie, nauzea, krvácení, pneumonie, průjem, únava, závrať/synkopa, zvracení, neutropenie, hypotenze, hypokalemie, snížená chuť 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); Venclyxto 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 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

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie je monoklonální onemocnění vycházející ze zralých B-lymfocytů. Se svou incidencí 6 nových případů na 100 000 obyvatel za rok patří v České republice mezi nejčastější hematologické malignity dospělých (1). Typicky je diagnostikována u starších pacientů nad 70 let věku. Mezi klasické projevy patří lymfadenopatie, splenomegalie a celkové příznaky jako hubnutí, noční poty, či febrilie. V pokročilejších fázích nemoci se mohou přidat příznaky spojené s infiltrací kostní dřeně a anemizací či trombocytopenií. U velké části pacientů je nemoc zpočátku asymptomatická a bývá diagnostikována náhodně vyšetřením krevního obrazu z jiného důvodu. Průběh onemocnění bývá pomalý, ale existují i agresivní formy nemoci, které se typicky vyznačují kumulací genetických mutací, včetně aberace TP53, a často vyžadují okamžité zahájení terapie. Prognóza je všeobecně příznivá, a to především v posledních letech, kdy se užívání cílených molekul v léčbě CLL, a to jak v první linii, tak u relapsů, stalo všeobecným trendem. Mezi tyto molekuly patří především inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi), inhibitor fosfatidylinositol-3-kinázy idelalisib a inhibitor BCL-2 venetoklax. Nevýhodou těchto preparátů v monoterapii je především potřeba kontinuální terapie, která s sebou nese riziko vzniku lékové rezistence či kumulace nežádoucích účinků. Z toho důvodu se nyní pozornost soustředí na využití kombinace cílených léků v rámci časově omezené terapie. Tato kazuistika dokumentuje případ pacienta s 1. relapsem CLL, s vysoce rizikovou mutací genu TP53, u kterého byla v rámci časově omezené léčby úspěšně použita kombinace rituximabu s venetoklaxem.

Kazuistika

V prosinci 2015 byl do našeho centra odeslán 72letý pacient s nově vzniklou krční lymfadenopatií (dle USG 6/2015, které bylo provedené po prodělané tonzilitidě, bilaterálně zvětšené lymfatické uzliny o velikosti 6–11 mm) a leukocytózou 26,7 × 10^9/l s 82,7 % lymfocytů v krevním diferenciálu, ostatní parametry krevního obrazu, renální a jaterní testy v normě. Pacient byl v době prvního vyšetření u nás celkově v dobrém stavu, z komorbidit byl léčen zejména pro diabetes mellitus 2. typu na intenzifikovaném inzulinovém režimu, dále pro thyreotoxikózu a hypercholesterolemii. Fyzikální vyšetření bylo bez přítomnosti hmatné lymfadenopatie, ze subjektivních potíží pacient udával pouze noční pocení při hyperfunkci štítné žlázy, bez dalších celkových příznaků. Bylo doplněno USG břicha s nálezem mírné splenomegalie (135 × 65 mm), bez přítomnosti abdominální lymfadenopatie. Vyšetření periferní krve průtokovou cytometrií pak v populaci leukocytů prokázalo 80,5 % monoklonálních B-lymfocytů, fenotypem odpovídající CD38 negativní chronické lymfocytární leukemii (pozn. negativita znaku CD38 patří k příznivým prognostickým faktorům; pacienti s CD38 negativní CLL mají statisticky delší dobu do zahájení léčby i celkové přežití a liší se v řadě dalších klinických a laboratorních parametrů) (2). Z dalších prognostických faktorů byl prokázán nemutovaný stav IgHV a cytogeneticky normální nález pouze s minoritní delecí genu TP53 ve 2 % interfází jader (nález pod cut-off). Vzhledem k nízkému klinickému stadiu Rai II/Binet A a absenci klinických potíží nebyla v době diagnózy indikace k zahájení terapie a pacient byl dále observován. V květnu 2019 došlo k 1. progresi do klinického stadia Rai IV/Binet C, s anémií (Hb 108 g/l) a trombocytopenií (87 × 10^9/l), s generalizovanou lymfadenopatií především v retroperitoneu a na mesenteriu, kde byly přítomny splývající masy o velikosti 60 × 42 mm (Obr. 1). Pacient byl indikován k terapii šesti cykly kombinace bendamustin-rituximab. Léčba probíhala od srpna 2019 do ledna 2020, od 3. cyklu s redukcí bendamustinu na 70 mg/m^2 pro opakované neutropenie grade 3–4. Klinicky došlo k ústupu krční lymfadenopatie a lymfocytózy. Dle restagingového CT vyšetření po ukončení léčby ovšem přetrvávala generalizovaná lymfadenopatie, dokonce s mírnou progresí v abdominální oblasti (Obr. 2). Stav byl tedy hodnocen jako stabilní choroba. Dále byla v květnu 2020 nově prokázána mutace genu TP53. Vzhledem k chemorefrakteritě onemocnění a vysoce rizikové aberaci TP53 byla dále zvažována léčba BTK inhibitory, případně léčba kombinací R-Ven. Pacient byl v té době stále ve velmi dobrém celkovém stavu, ECOG 0, a vzhledem k aktivnímu životnímu stylu preferoval časově limitovanou terapii. Proto byla v červnu 2020 zahájena 2. linie léčby kombinací R-Ven. Terapie byla opět komplikována neutropenií grade 4, kvůli které byla léčba přibližně měsíc po zahájení na 21 dní pozastavena. Další komplikací byla bilaterální pneumonie v terénu neutropenie, bez záchytu původce, která si vyžádala dvouměsíční přerušení léčby

Obr. 1. *CT trupu při první progresi CLL 5/2019*



od srpna do října 2020. Dle restagingového CT bylo, i přes opakované přerušení léčby a podávání venetoklaxu pouze v redukované dávce 100 mg/den, v září 2020 dosaženo kompletní remise. Další infekční komplikace se dostavila na konci listopadu 2020 v podobě uroinfektu s vysokými febriliemi a léčba byla proto znovu na 30 dní přerušena. Po znovuzahájení byla dávka venetoklaxu pozvolna titrována během dalších 9 měsíců s ohledem na hodnoty neutrofilů v krevním obrazu až do dosažení plné dávky 400 mg/den. V následujícím průběhu léčby byl pacient zajištěn pravidelným podáváním filgrastimu (rekombinantní humánní faktor stimulující kolonie granulocytů – G-CSF). Další přerušení léčby, či redukce dávkování již nebyly potřebné, a to i přes prodělanou nákazu covidem-19 v lednu 2022, která u nemocného při zajištění antivirotiky proběhla téměř asymptomaticky. Po ukončení terapie došlo k úplné normalizaci krevního obrazu a dle CT vyšetření bylo prokázáno dosažení kompletní remise (Obr. 3). Průtokovou cytometrií byla zjištěna pozitivní MRD při přítomnosti 0,01 % CLL buněk z populace leukocytů (LoD = 0,003 %/senzitivita = 10e-4). K dnešnímu dni je pacient více než rok po ukončení terapie v celkově dobrém stavu, v trvající remisi onemocnění, bez klinických či laboratorních známek relapsu.

Obr. 2. *CT trupu po ukončení 1. linie terapie (BR), hodnoceno jako stabilní choroba 4/2020*



Obr. 3. *CT trupu po ukončení 2. linie terapie (R-Ven), hodnoceno jako kompletní remise 9/2022*



Diskuze

Venetoklax je inhibitor antiapoptotického proteinu BCL-2 a základním principem jeho fungování je spuštění programované buněčné smrti v buňkách CLL, a to mechanismem, který je nezávislý na proteinu p53. Efekt u pacientů s R/R CLL a rizikovou mutací TP53 byl potvrzen ve studii fáze 2, kde celková odpověď (ORR) na léčbu venetoklaxem byla při mediánu sledování 12,1 měsíce 79,2 % (3). V návaznosti na tyto poznatky byl venetoklax nejprve schválen v monoterapii právě u této vysoce rizikové skupiny předléčených pacientů s aberací TP53 (4). Následně byl na základě studie Murano schválen i v kombinaci s antiCD20 protilátkou rituximabem pro všechny pacienty s R/R CLL. V této studii fáze 3 byl srovnáván režim bendamustin-rituximab (BR) s režimem R-Ven. K dnešnímu dni jsou již dostupná finální data ze sedmiletého sledování, která ukazují benefit cílené léčby oproti chemoimunoterapii. Při mediánu sledování 85,7 měsíců byl medián přežití bez progrese (PFS) ve skupině R-Ven 54,7 měsíců oproti 17 měsícům u pacientů léčených režimem BR. Tento efekt byl znatelný především v kohortě pacientů s nedetekovatelnou reziduální chorobou po ukončení léčby (medián PFS 52,5 měsíce u MRD negativních při ukončení léčby vs. 18 měsíců u MRD pozitivních). Rozdíl byl i v celkovém přežití (OS), kdy ve skupině R-Ven dosahovalo sedmileté přežití 69,6 % ve srovnání s 51 % u bendamustinového režimu (5). Naše kazuistika příhodně dokumentuje případ pacienta, který byl léčen jak kombinací BR, tak kombinací R-Ven, a zatímco na

BR byl zcela refrakterní, při podání režimu R-Ven se podařilo dosáhnout přetrvávající kompletní remise.

Z nežádoucích účinků, se kterými se setkáváme v rámci léčby dle protokolu R-Ven, se jedná především o neutropenii a s ní související infekční komplikace, dále pak o syndrom z nádorového rozpadu (TLS) při zahájení léčby, a vzácněji i o reakce spojené s infuzí (IRR) při podávání rituximabu. V již zmíněné studii Murano byla neutropenie grade 3–4 pozorována u 57,7 % pacientů a byla také nejčastějším důvodem k přerušení léčby (6). Případ našeho pacienta rovněž dokumentuje neutropenické a infekční komplikace, které vedly k opakovanému přerušení léčby a nutnosti dlouhodobě redukovat dávku venetoklaxu. Příznivé je, že i přes tyto komplikace se podařilo dosáhnout výborného léčebného efektu.

Co se týče dalších nežádoucích účinků, syndromu z nádorového rozpadu se dá efektivně předcházet dodržením postupné eskalace dávky venetoklaxu v pětitýdenním schématu (s počáteční dávkou 20 mg/den až k cílové dávce 400 mg/den) a pečlivým laboratorním monitorováním. U pacientů s vysokým rizikem TLS (absolutní počet lymfocytů > 25×10^9/l a velikostí lymfatických uzlin > 5 cm nebo jakákoliv lymfatická uzlina > 10 cm) je doporučena i krátkodobá monitorace za hospitalizace při prvním podání venetoklaxu a při první eskalaci dávky. Hospitalizace může být zvážena rovněž u pacientů se středním rizikem TLS (absolutní počet lymfocytů > 25×10^9/l, nebo velikosti lymfatických uzlin v rozmezí 5–10 cm) a u pacientů s renální dysfunkcí (7).

Velkou výhodou kombinace R-Ven oproti jiným cíleným preparátům podávaným v monoterapii je časově limitované schéma podávání (venetoklax na 2 roky, po dokončení ramp-up periody v kombinaci s šesti cykly rituximabu à 28 dní v dávce 375 mg/m² tělesného povrchu v prvním cyklu a v dávce 500 mg/m² tělesného povrchu ve všech dalších cyklech). To jednak zabraňuje kumulaci nežádoucích účinků, ale také předchází vzniku sekundární rezistence, která je často skloňovanou příčinou selhání terapie například u ibrutinibu či jiných kontinuálně podávaných BTKi. Navíc možnost dosažení hluboké dlouhotrvající remise bez nutnosti kontinuální terapie je důležitý faktor z hlediska kvality života nemocných, který například u našeho pacienta zásadně ovlivnil výběr léčebného protokolu.

Ačkoliv v současnosti nemáme k dispozici jasná doporučení k opakování terapie v terénu R/R CLL, časově omezená cílená léčba otevírá diskuzi i o této možnosti. Doporučení Evropské společnosti pro lékařskou onkologii (ESMO) z roku 2020 již zmiňuje možnost opakování frontline terapie při dosažení dlouhodobé remise > 36 měsíců (8). Data ze studie Murano pak naznačují vysokou efektivitu opakování léčby R-Ven u pacientů s R/R CLL. Celková odpověď na léčbu u 25 pacientů, kteří podstoupili re-treatment, byla 72 % a medián PFS 23,3 měsíců (5). Než se tento postup stane součástí běžné praxe, bude pravděpodobně potřeba odpovědět na velké množství otázek k určení správné strategie léčby. Jednou z nich je i často diskutované postavení MRD. Zatímco nyní slouží jako efektivní prognostický marker, je otázkou, zda se do budoucna hodnocení MRD stane součástí i léčebné strategie ve smyslu rozhodování o konsolidační léčbě či jejím včasném znovuzahájení při MRD konverzi. V současné době přibývá klinických studií, které sledují MRD jako jeden z koncových ukazatelů odpovědi na léčbu, ovšem zda časem dojde ke standardizaci tzv. MRD řízené terapie zůstává prozatím otázkou.

Závěr

Kombinace R-Ven představuje efektivní léčebnou možnost v terénu R/R CLL, a to i u chemorefrakterních pacientů s vysoce rizikovou mutací TP53. Hlavní předností oproti jiným cíleným lékům, např. BTKi, je časově omezená doba podávání, která jednak snižuje riziko kumulace nežádoucích účinků, jednak může být pro některé nemocné významným benefitem z hlediska kvality života. Z nežádoucích účinků je třeba myslet především na neutropenické komplikace a syndrom z nádorového rozpadu, který je ovšem ve většině případů dobře zvladatelný při dodržení správné eskalace dávky venetoklaxu a adekvátní monitorace pacienta. Výsledky studie Murano naznačují, že do budoucna by mohlo být možné i opakování stejného léčebného protokolu v případě následného relapsu. Jaké bude postavení MRD v léčebné strategii zatím není jasné.

LITERATURA

1. Hadrabová M. Chronická lymfocytární leukemie. Onkologie [Internet]. 2015;9(3):107-111[cited 2023 Nov 14]. Available from: https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2015/03/03.pdf.
2. Malavasi F, Deaglio S, Damle R, et al. CD38 and chronic lymphocytic leukemia: a decade later. Blood [Internet]. 2011;118(13):3470-3478 [cited 2024 Feb 28]. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-275610.
3. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. [Internet]. 2016;17(6):768-778 [cited 2023 Nov 16]. Available from: doi:10.1016/S1470-2045(16)30019-5.
4. Wierda WG, Tambaro FP. How I manage CLL with venetoclax-based treatments. Blood 2020[Internet]. 2020;135(17):1421-1427 [cited 2023 Nov 16]. Available from: doi: https://doi.org/10.1182/blood.2019002841.
5. Kater AP, et al. MURANO: Final 7 year follow up and retreatment analysis in venetoclax-rituximab (VenR)-treated patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL). Hematological Oncology [Internet]. 2023;41:239-242 [cited 2023 Nov 20]. Available from: https://doi.org/10.1002/hon.3163_156.
6. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med [Internet]. 2018;378(12):1107-1120[cited 2023 Nov 20]. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1713976.
7. Rogers KA. Managing Adverse Events in Chronic Lymphocytic Leukemia While Achieving Durable Remission: Strategies and Solutions. In: ASCO Daily News [Internet]. 2023 Jun 22. [cited 2023 Nov 23]. Available from: https://dailynews.ascopubs.org/do/managing-adverse-events-chronic-lymphocytic-leukemia-while-achieving-durable-remission.
8. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. 2020;32(1):23-33[cited 2023 Nov 26]. Available from: doi:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019.

Aktuální postavení CAR T-lymfocytů v terapii non-Hodgkinských lymfomů

Kamila Polgárová
1. interní klinika – klinika hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem jsou v terapii refrakterních či relabovaných B-non-Hodgkinských lymfomů v České republice využívány již několik let. V kontextu dostupných dat se jejich využití rozšiřuje – jak ve smyslu indikovaných diagnóz, tak ve smyslu přesunu do časnějších terapeutických linií. Některé produkty již mají v ČR schválené použití i v 2. léčebné linii difuzního velkobuněčného lymfomu; objevují se data i pro využití v první linii. Spektrum diagnóz, u kterých se tato terapie využívá, dále zahrnuje primární mediastinální B lymfom, lymfom z plášťových buněk, i folikulární lymfom. Dat z klinického zkoušení i z reálného světa přibývá. Současně se prohlubuje i pochopení etiopatogeneze nežádoucích účinků, jejich skórování a narůstající zkušenosti umožňují i lepší management, což dále zlepšuje bezpečnostní profil. Lze tak očekávat, že využití této imunoterapie bude v různých pacientských populacích v budoucnu narůstat.

Klíčová slova: chimérický antigenní receptor, B-NHL, imunoterapie.

CAR T-lymphocytes in the treatment of non-Hodkgin's lymphoma: current perspectives

T-lymphocytes with chimeric antigen receptor have been used in the therapy of refractory or relapsed B-non-Hodgkin's lymphomas in the Czech Republic for several years. In the context of the available data, their use is expanding - in the sense of indicated diagnoses and also moving to earlier therapeutic lines. Some products are already approved for use in the Czech Republic in the second treatment line for diffuse large cell lymphoma; data reflecting front line use are also available. The spectrum of diagnoses for which this therapy has been approved currently includes mantle cell lymphoma and follicular lymphoma. Data from clinical trials and real-world evidence are increasing. At the same time, the etiopathogenesis of adverse effects is better understood, and the growing experience enables better management, which further improves the safety profile. It can thus be expected that the use of this immunotherapy will increase in the future in various patient populations.

Key words: chimeric antigen receptor, B-NHL, immunotherapy.

Úvod a principy terapie

T-lymfocyty (T-ly) s chimérickým antigenním receptorem (CAR) jsou geneticky upravené buňky exprimující na svém povrchu proteinový konstrukt cílený na specifický antigen (Ag). Vazba CAR na cílový Ag na nádorových buňkách pak vede k indukci protinádorové imunitní odpovědi. Aktuálně komerčně dostupné CAR T-ly jsou konstrukty 2. generace s obsahem jednořetězcového variabilního fragmentu (scFv), který zajišťuje specificitu CAR T-ly, stimulační domény T-buněčného receptoru (TCR) a kostimulační domény (CD28 nebo 4-1BB). Absence kostimulační domény v prvogeneračních produktech limitovala protinádorovou od-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(2):103-108**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.019**
Článek přijat redakcí: 5. 2. 2024
Článek přijat k tisku: 4. 3. 2024

MUDr. Kamila Polgárová, Ph.D.
kamila.polgarova@vfn.cz

pověď a vedla spíše k rozvoji anergie nebo i k apoptóze takto modifikovaných buněk (1); pokročilejší generace CAR naopak obsahují více než jednu kostimulační doménu, informaci vedoucí k produkci stimulujících cytokinů nebo bezpečnostní vypínače (2–4). Po vazbě CAR T-ly na cílový Ag dochází ke vzniku tzv. cytolytické synapsy s uvolněním granzymu a perforinu z T-ly a indukcí apoptózy nádorové buňky (2). Tento proces zároveň může vést k uvolnění dalších nádorových neoantigenů s následnou aktivací imunokompetentních buněk, nebo také k aktivaci Fas-FasL dráhy s další tzv. „off-target" protinádorovou reakcí (5). Samotnému podání CAR T-ly předchází aplikace lymfodepleční chemoterapie fludarabinem a cyklofosfamidem nebo bendamustinem zlepšující proliferaci a perzistenci modifikovaných buněk (6). Aktuálně je pro komerční využití v léčbě non-Hodgkinských lymfomů (NHL) lékovými agenturami schváleno několik produktů – všechny CAR 2. generace, zdrojem buněk jsou autologní T-ly.

Toxicita CAR T-ly

Nežádoucí účinky (NÚ) CAR T-ly zahrnují především cytokinovou bouři (CRS – cytokin release syndrome) a neurotoxicitu (ICANS – Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) (7, 8); ty se objevují převážně v časných fázích po podání (medián vzniku 2–3, resp. 3–12 dní od podání), byť byly hlášeny i pozdní projevy po několika měsících (9). Z tohoto důvodu se doporučuje, aby se pacient v prvních 2 měsících po propuštění z hospitalizace zdržoval v blízkosti podávajícího centra (do 2 hod dojezdové vzdálenosti); neméně důležitá je i přítomnost pečující osoby, která by případné pozdní projevy NÚ mohla identifikovat. Základním (a definujícím) projevem CRS je horečka; k dalším projevům, které zrcadlí tíži této komplikace, patří hypotenze a hypoxemie. Projevy jsou variabilní, v extrémním případě může dojít i k rozvoji hemofagocytární lymfohistiocytózy (7, 10). Další orgánové toxicity závažnější formy CRS často doprovází, ale na hodnocení jeho tíže se nepodílí. Laboratorně je přítomná elevace zánětlivých parametrů a často hyperferritinemie (7, 10); odlišení od infekce je klinicky i laboratorně často prakticky nemožné, proto se pacienti časně zajišťují antibiotiky, byť se o tomto preemptivním přístupu aktuálně vedou široké diskuze (11). Primární terapeutickou intervencí v léčbě CRS je tlumení cytokinové kaskády pomocí blokády klíčového mediátoru interleukinu (IL) 6 tocilizumabem (anti-IL6 receptor); zánětlivou odpověď pak lze, zejména ve vyšších stupních, tlumit i pomocí kortikoidů. Ty pak představují hlavní terapeutickou intervenci v léčbě ICANS; objevují se i diskuze o využití anakinry (anti-IL1) (12). Projevy neurotoxicity jsou opět variabilní, navíc fluktuující v čase (tzv. wax and wane) – od pouze lehké apraxie, přes zmatenost až po epi-paroxyzmy, kvantitativní poruchu vědomí či mozkový edém. Neurotoxicita často nastupuje krátce po CRS. Výjimečně však může dojít i k projevům pozdním; ojediněle byla hlášena i dlouhodobá neurotoxicita. Vyšší riziko těchto komplikací mají pacienti s velkou nádorovou náloží (jak v kontextu totálního metabolického objemu (TMV), tak v kontextu leukemizace) a pacienti se závažnějšími komorbiditami (10). Je proto potřeba při výběru kandidátů CAR T-ly terapie na tato rizika přihlížet; kalendářní věk naopak takto významnou roli nehraje.

Předpokládá se dále, že zánětlivá kaskáda významně ovlivňuje i funkci kardiovaskulárního systému. Kardiotoxicita tak patří k významným příčinám časné nerelapsové mortality u pacientů po terapii CAR T-ly. Etiopatogeneticky se předpokládá vliv poruchy endotelu s dysfunkcí kapilár s následným rozvojem lokální tkáňové hypoxie. To je pak podkladem pro poškození myokardiální funkce s rizikem srdečního selhání nebo také arytmogenním substrátem. Někteří autoři uvádí jako paralelu septickou kardiomyopatii (13).

Dlouhodobým nežádoucím účinkem je imunosuprese. Důvodem je B-buněčná aplázie s nasedajícím humorálním imunodeficitem; pacienty po CAR T-ly je proto potřeba zajistit protipneumocystovou a protiherpetickou profylaxí minimálně po dobu 1 roku od podání CAR T-ly (10). Vyjma antiinfekční profylaxe je možné pacienty zajistit imunoglobuliunovou substitucí. Na riziku rozvoje infekcí se dále podílí i neutropenie, která se vyskytuje časně po podání, ale může být i protrahovaná (14), a u které riziko těžkých infekčních komplikací významně narůstá (49 % vs. 12,5 %) (14); infekce přitom představují nejčastější příčinu nerelapsové mortality (15). Pacientům s cytopeniemi jsou podávány G-CSF (granulocyte colony stimulating factors) a dle potřeby substituce trombocytů a erytrocytů. Podání G-CSF se aktuálně doporučuje (v kontrastu s prvotními doporučeními) časně, u rizikové populace (dle HEMATOTOX skóre (16)) od dne +2 od převodu CAR T-ly (17). Aktuální doporučení pak diskutují off-label podávání antagonistů trombopoetinového receptoru a část autorů se přiklání i k podpoře kmenovými buňkami, pokud je má pacient z předchozího průběhu své nemoci nasbírané. Po 30denní cytopenii refrakterní k léčebnému úsilí je pak k diskuzi i hledání vhodného dárce k alogenní transplantaci (17).

Faktory ovlivňující efektivitu CAR T-ly terapie u lymfomů

Efektivitu léčby CAR T-ly ovlivňuje celá řada faktorů; jak v kontextu vlastností samotného hematologického onemocnění, tak ze strany pacienta, jeho terapeutické historie či imunitního statusu (18). Za rizikové faktory se mimo jiné považuje přítomnost cMYC přestavby (19) nebo TMV. Subanalýzy ze studií ZUMA-1 a ZUMA-7 ji definují jako 146 ml a více – vyšší TMV se pojí s menší šancí na dosažení odpovědi i s kratším přežitím bez progrese (PFS), a to i v časných terapeutických liniích (20). S tím souvisí i vyšší riziko selhání terapie při dlouhém časovém intervalu od indikace k zahájení terapie. Pro pacienty s agresivní a chemorefrakterní nemocí může být tento interval kritický pro nemožnost dosáhnout kontrolu onemocnění konvenční terapií. Roli dále hraje počet předchozích terapeutických linií – data ze studií ZUMA-1 a ZUMA-7 ukazují významně lepší efektivitu axi-celu při použití již ve 2. linii léčby proti pozdějším liniím (21, 22). Jednoznačný je dále nepříznivý efekt terapie bendamustinem před aferézou mononukleárních buněk, zvl. v době kratší než 9 měsíců. Studie na 439 pacientech (z nichž 80 bylo léčeno bendamustinem) ukázala, že jeho vliv na počet a kvalitu T-ly je reflektován i v nižším procentu dosažené celkové odpovědi (OR; 40 % vs. 72 %)

a horším přežití (PFS 1,3 vs. 6,2 měsíců) (23). Další faktory (komorbidity, specifický imunoprofil, mikrobiom atd.) jsou v tuto chvíli předmětem rozsáhlých diskuzí (11, 24).

CAR T-lymfocyty v terapii B-NHL

V terapii B-NHL jsou aktuálně k dispozici 4 komerční (tj. EMA (European Medicine Agency) a/nebo FDA (U. S. Food and Drug Agency) schválené) produkty: axikabtagene ciloleucel (axi-cel) pro relabovaný/refrakterní (R/R) DLBCL (2. (v časném relapsu) a vyšší linie), R/R primární mediastinální B-lymfom (PMBL) a R/R FL (v ČR 4. a vyšší linie), lisokabtagene maraleucel (liso-cel) pro DLBCL a FL grade 3, tisagenlecleucel (tisacel) pro DLBCL (3. a vyšší linie), FL (3. a vyšší linie) a akutní B-lymfoblastovou leukemii (B-ALL) a brexukabtagene autoleucel (brexu-cel) pro B-ALL a MCL (3. a vyšší linie po terapii inhibitory Brutonovy kinázy (BTKi)). Liší se především kostimulační doménou (CD28 pro axi-cel a brexu-cel, 4-1BB pro liso-cel a tisacel). To podmiňuje i jejich další vlastnosti, jako je rychlost expanze či NÚ; liso-cel, který aktuálně není v ČR dostupný, má navíc definovaný poměr CD4+ a CD8+ T-ly.

Difuzní velkobuněčný B-lymfom

Na základě svých registračních studií byly axi-cel, liso-cel i tisacel schváleny k použití v terapii R/R DLBCL v 3. a dalších liniích již před několika lety. Studiové výsledky s dosažením kompletní remise (CR) u 40–60 %, což je v této populaci pacientů přelomový výsledek, potvrdila i data z reálného světa (25, 26). Relapsy jsou nejčastější v prvním roce po terapii a 5leté přežití u pacientů s dosažením CR je kolem 50–60 % (27, 28). V kontextu odlišného designu studií pro jednotlivé preparáty je jejich srovnání obtížné. Aktuálně jsou však k dispozici i data z reálného světa (RWE) s využitím statistických nástrojů umožňujících párování pacientských populací léčených jednotlivými komerčními produkty, kupř. z registru DESCAR-T (29). Část autorů poukazuje na procentuálně vyšší efektivitu axi-celu proti tisacelu v kontextu dosažených CR a/nebo PFS, avšak s různou mírou statistické signifikance (29, 30); současně většina těchto analýz poukazuje na vyšší toxicitu axi-celu, především v kontextu neurotoxicity.

Skutečnou změnou paradigmatu v léčbě DLBCL však byla data poprvé zveřejněna v roce 2021, kdy Locke et al. (22) a Kamdar et al. (31) ukázali, že pacienti s chemorefrakterním DLBCL nebo s relapsem do 12 měsíců od ukončení primoterapie profitují z terapie axi-celem (studie ZUMA-7), resp. liso-celem (studie TRANSFORM) více než z dosavadní standardní péče (SOC – standard of care) založené na záchranné (obvykle na platině založené) chemoterapii s konsolidací autologní transplantací kostní dřeně (ASCT) (Tab. 1). Studie ZUMA-7 zahrnovala 359 pacientů, s mediánem věku 59 let, převážně s rozsáhlým postižením (klinické stadium III–IV 79 %). Do ramene SOC bylo zařazeno 179 pacientů, k ASCT se však reálně dostalo 64 (35 %), především z důvodu chemorefrakterity svého onemocnění. Pacienti randomizovaní k terapii axi-celem jej dostali v 170 případech ze 180; důvodem nepodání CAR T-ly byla progrese onemocnění se zhoršením stavu či jiné komplikace; přemosťující terapie u pacientů s axi-celem, vyjma kortikoidů, povolena nebyla. Kompletní remise byla dosažena u 65 % pacientů v rameni s axi-celem (OR 83 %) a u 32 % u pacientů léčených záchrannou chemoterapií (OR 50 %) (22). Podobných výsledků bylo dosaženo i ve studii TRANSFORM (31) (Tab. 1). Naopak negativně dopadlo srovnání SOC s tisacelem v podobné kohortě pacientů. Diskutovaných důvodů je více, především v kontextu designu studie a dlouhé doby od aferézy do podání (32).

Slibných výsledků bylo dosaženo i v terapii 2. linie u pacientů nevhodných k ASCT z důvodu věku a/nebo komorbidit. Studie ALYCANTE zahrnovala 69 pacientů (reálně infundovaných 62) s mediánem věku 70 let. Kompletní remise bylo dosaženo u 82 % pacientů; při mediánu sledování 12 měsíců jsou PFS a OS 49 % a 78 % resp. (33). Cytokinová bouře, ICANS a protrahované cytopenie 3. a vyššího stupně byly pozorovány u 10 %, 17 % a 35 % pacientů resp.; nerelapsová mortalita byla 10 % (33). Podobných výsledků a s příznivějším toxickým profilem bylo dosaženo v populaci pacientů s DLBCL nevhodných k ASCT i při terapii liso-celem (studie PILOT) (34) (Tab. 1). V kontextu výsledků historických dat a dosavadních konvenčních léčebných možností jsou tyto výsledky mimořádně příznivé. Limitací u části populace však pravděpodobně pořád bude bezpečnostní profil aktuálně dostupných preparátů.

Na základě výše uvedených studií byl axi-cel schválen (FDA i EMA) pro použití ve 2. linii u pacientů s chemorefrakterní nemocí nebo relapsem do 12 měsíců a takto je k dispozici i v ČR. Tisa-cel v kontextu výsledků studie BELINDA toto schválení nemá; liso-cel v ČR k dispozici není.

Specifickou kohortou jsou pacienti s primárním či sekundárním postižením centrálního nervového systému (CNS). Studie s axi-celem a tisacelem tyto pacienty exkludovaly především z obav z exaltované neurotoxicity a nízké efektivity při specifickém imunosupresivním millieu v CNS. Dnes jsou nicméně k dispozici data, která poukazují na efektivní průnik CAR T-ly do CNS s dobrou léčebnou odpovědí a bez signifikantně vyššího rizika toxicity (35, 36), (Tab. 1).

V budoucnu lze očekávat snahu o zařazení CAR T-ly terapie i do časnějších léčebných linií. Studie ZUMA-12 zahrnující 37 pacientů s rizikovým DLBCL (IPI ≥ 3, nebo high-grade B-NHL léčených axi-celem v rámci protokolu 1. linie při nedosažení CR po 2 cyklech terapie (převážně R-CHOP nebo DA-EPOCH-R). Kompletní remisi dosáhlo 78 % pacientů; při sledování 16 měs. nebylo mediánu PFS dosaženo (CR) (38). Aktuálně se čeká na výsledky randomizované studie ZUMA-23 (NCT05371093) srovnávající axi-cel vs. R-CHOP nebo DA-EPOCH-R v 1. linii u pacientů s DLBCL s vysokým rizikem; postižení CNS je i zde vylučovacím kritériem.

Folikulární lymfom

Folikulární lymfom (FL) patří k nejčastěji diagnostikovaným B-NHL v západním světě. Přesto, že se řadí k indolentním malignitám, u části pacientů probíhá agresivněji a vyžaduje časné zahájení terapie. Většina pacientů navíc dřív nebo později zrelabuje, přičemž s každým dalším relapsem se délka očekávaného přežití zkracuje (39). Obzvlášť nepříznivou prognózu mají pacienti s relapsem do 2 let od ukončení terapie (tzv. POD24) (40). Aktuální terapeutické možnosti zahrnují konvenční

Tab. 1. *Efektivita a toxicita různých CAR T-ly produktů v terapii NHL v rámci studií i dat z reálného světa (RWE)*

Reference	Produkt	Cílová populace	Th linie	Počet pacientů	OR	CR	PFS	OS	CRS gr ≥ 3	ICANS gr ≥ 3
Zuma-1 (27)	Axi-cel	R/R DLBCL (vč. trFL), PMBL	3. a více	101	83 %	58 %	6 m	26 m	11 %	32 %
Juliet (28)	Tisa-cel	R/R DLBCL (vč. trFL, HGBL)	3. a více	115	53 %	39 %	3 m	11 m	23 %	12 %
Transcend NHL 001 (63)	Liso-cel	R/R DLBCL FL gr 3	3. a více	256	73 %	53 %	7 m	21 m	2 %	10 %
Zuma-2	Brexu-cel	R/R MCL, po Th BTKi	2. a více	74	85 %	59 %	28 m	47 m	15 %	31 %
Belinda (32)	Tisa-cel	DLBCL s prim. progresí/ časným relapsem	2. linie	162	46 %	28 %	3 m	NR	5 %	2 %
Zuma-5 (42)	Axi-cel	R/R FL, MZL	3. a více	104 (84 FL)	92 %	76 %	24 m 57 %	24 m 78 %	7 %	19 %
Elara (41)	Tisa-cel	R/R FL	3. a více	97	86 %	69 %	12 m 73 %	12 m 97 %	0 %	3 %
Alycante (33)	Axi-cel	DLBC, s časnou progresí/ relapsem nevhodní k ASCT	2. linie	69	92 %	82 %	12 m 49 %	12 m 78 %	10 %	18 %
Pilot (34)	Liso-cel	DLBC, s časnou progresí/ relapsem nevhodní k ASCT	2. linie	61	80 %	54 %	9 m	NR	2 %	5 %
Zuma-12 (38)	Axi-cel	double/triple-hit B-NHL a DLBCL s IPI ≥ 3	1. linie	37	89 %	78 %	12 m 75 %	12 m 91 %	8 %	23 %
Nastoupil et al. (61)	Axi-cel	R/R DLBCL (RWE)	3. a více	275	82 %	58 %	8 m	NR	7 %	31 %
Bachy et al. (29)	Axi-cel a tisa-cel	R/R B-NHL (DLBCL, HGBL, trFL, trMZL, PCNSL, PMBL) (RWE)	3. a více	209 resp. 209	80 % resp. 66 %	60 % resp. 42 %	12 m 47 % resp. 33 %	12 m 64 % resp. 49 %	5 % resp. 9 %	14 % resp. 3 %
Ayuk et al. (35)	Axi-cel, tisacel	R/R SCNSL	3. a více	28	64 %	32 %	12 m 41 %	NR	21 %	15 %
Iacoboni et al. (46)	Brexu-cel	R/R MCL po BTKi (RWE)	2.–11. linie	33	91 %	79 %	12 m 51 %	12 m 61 %	8 %	32 %
Kambhampati et al. (45)	Brexu-cel	R/R MCL	3. a více	446	95 %	84 %	12 m 54 %	12 m 55 %	10 %	28 %
Godwin et al. (64)	Liso-cel	R/R DLBCL (NCT03744676)	3. a více	34	81 %	61 %	DOR 15 m	NR	0 %	3 %
Transcend CLL 004 (65)	Liso-cel	CLL, po Th BTKi	3. a více	22	82 %	45 %	18 m	NR	9 %	17 %
Kittai et al. (66)	Axi-cel	RT	3.–7. linie	8	100 %	52 %	NR	NR	13 %	38 %
Kittai et al. (67)	Axi-cel, brexu-cel, liso-cel, tisacel	CLL, RT	1.–11.	62	65 %	47 %	4,7 m	8,5 m	15 %	38 %

ASCT – autologní transplantace kmenových buněk; B-NHL – B-nonHodgkinský lymfom; BTKi – inhibitory Brutonovy kinázy; CLL – chronická lymfocytární leukemie; CR – kompletní remise; CRS – syndrom z uvolnění cytokinů; DLBCL – difuzní velkobuněčný B-lymfom; FL – folikulární lymfom; gr – stupeň; HGBL – high grade B-NHL, ICANS – neurotoxicita asociovaná s imunokompententními buňkami; IPI – international prognostic index; MCL – lymfom z plášťových buněk; MZL – lymfom z marginální zóny; NR – nereportován; OR – celková odpověď; OS – celkové přežití; PCNSL – primární CNS lymfom; PFS – přežití bez progrese; PMBL – primární mediastinální B-lymfom; R/R – refrakterní/relabovaný; RT – Richterova transformace; SCNSL – sekundární CNS lymfom; Th – terapie; tr – transformovaný

chemoimunoterapii, ale i tzv. chemo-free režimy, vč. cílených léčiv či bispecifických protilátek.

U pacientů s relabovanou nebo refrakterní (R/R) chorobou po 2 a více liniích terapie (s očekávaným PFS dle studie SCHOLAR-5 kolem 10 měs. (39)) je aktuálně již k dispozici i komerční terapie CAR T-lymfocyty. Schválení této léčby regulujícími autoritami je založeno na výsledcích studií ELARA (41) a ZUMA-5 (42). Ty hodnotily efektivitu tisacelu (n = 97) resp. axi-celu (n = 127) v terapii pacientů s R/R FL (gr 1–3a) po 2 a více terapeutických liniích (medián 4 resp. 3). V obou studiích měla většina pacientů pokročilé onemocnění (klinické stadium III–IV). Ve studii ELARA (tisacel) bylo 63 % pacientů s POD24; odpovědi bylo dosaženo u 86 %, přičemž 69 % pacientů dosáhlo CR; po 36měsíčním sledování bylo PFS 53 % pro celou kohortu (50 % pro pacienty s POD24); CRS mělo 50 % pacientů převážně nízkého stupně, neurotoxicita byla vzácná (41). Podobných výsledků bylo dosaženo i ve studii ZUMA-5 (42). Kompletní remisi dosáhlo 79 % pacientů, PR pak 19 %. Medián PFS u pacientů s POD24 (57 % z kohorty) byl 40 měsíců, u pacientů bez POD24 nebyl medián PFS dosažen. Tyto příznivější výsledky byly vykoupeny o něco vyšší toxicitou, především ICANS, který byl u 19 % reportován ve 3. a vyšším stupni. Tisacel má aktuálně v ČR schválenou indikaci v 3., axi-cel ve 4. a vyšší linii. V terapii FL byla, v rámci stude TRANSCEND FL (43), hodnocena i efektivita a bezpečnost liso-celu. Výsledky byly mimořádně příznivé s dosažením CR u 94 % pacientů, s dobrým bezpečnostním profilem. Bude jistě zajímavé sledovat i přímé srovnání CAR T-ly terapie s jinými standardními léčebnými možnostmi (NCT05371093). Výsledky těchto klinických zkoušek zatím k dispozici nejsou.

Mantle cell lymfom

Pro terapii pacientů s Mantle cell lymfomem (MCL) je aktuálně k dispozici produkt brexu-cel, a to pro terapii v 3. a dalších liniích; podmínkou je selhání terapie BTKi. Schválení této indikace vychází z výsledků studie ZUMA-2 (44), ve které bylo léčeno 68 pacientů (z původně zahrnutých 74 – u 3 došlo k selhání produkce, 2 nebyli infundováni pro fulminantní progresi) s mediánem věku 65 let, s mediánem předchozích terapeutických linií 3 (1–5); 54 % bylo v některé z předchozích linií léčeno bendamustinem; všichni pacienti byli předléčeni BTKi; mutace TP53 byla detekována u 17 % pacientů. Přemosťující terapie (kortikoidy nebo BTKi) byla použita u 37 % pacientů. Kompletní remise byla dosažena u 68 %; při 36měsíčním sledování byl medián PFS 26 měsíců a medián celkového přežití (OS) 47 měs.; i přes horší funkčnost T-ly, pacienti po terapii bendamustinem z léčby brexu-celem též benefitovali (44). Ve srovnání s jinými produkty byla pozorována vyšší toxicita, především pak neurotoxicita a protrahované cytopenie s infekcí (Tab. 1). Významné NÚ byly také pozorovány v reálné praxi s nerelapsovou mortalitou v prvním roce 9–15 % (45, 46); CR byla v různých analýzách dosažena v ~80 %. Problémem může opět být kontrola onemocnění při produkci brexu-celu, zvláště pak v kontextu agresivity choroby progredující po BTKi (47). Brexu-cel však představuje mimořádně efektivní léčbu umožňující dlouhodobou remisi u významné části pacientů. Podobně jako u předchozích diagnóz je, ve světle komplikací, potřebný citlivý výběr pacientů.

Jiné B-NHL

U jiných B-NHL jsou data o použití CAR T-ly poměrně limitovaná. Studie ZUMA-5 zahrnovala i 31 pacientů s R/R lymfomem z marginální zóny (MZL), včetně pacientů s POD24. Kompletní remise byla dosažena v 63 %, OR bylo 83 %; po 32měsíčním sledování nebyl medián PFS ani OS dosažen. Sledování toxicity nepřineslo nová hlášení (42).

V terapii chronické lymfocytární leukemie, která má ve svém léčebném armamentáriu vícero alternativ, se CAR T-ly prozatím široce neuplatnily; data z terapie menších kohort byla publikována s poměrně variabilními výsledky (48–50) (Tab. 1). Naději však mohou přinést pacientům s Richterovou transformací (RT), kde, jak je známo, konvenční chemoimunoterapie často selhává (51). Publikovaná data jsou i zde strohá, jelikož vyjma liso-celu byla RT pro studie s aktuálně komerčně dostupnými CAR T-ly vylučovacím kritériem. Na výsledky zkoušení kombinačních strategií (liso-cel + zanubrutinib (NCT05873712), či liso-cel + ibrutinib + nivolumab (NCT05672173)) se čeká.

CAR T-lymfocyty v terapii T-non-Hodkginských lymfomů

Naději na dlouhodobou remisi má pouze ~40 % pacientů s T-non-Hodgkinským lymfomem (T-NHL). Pacienti s R/R chorobou mají mimořádně nepříznivou prognózu s mediánem přežití pouze několik měsíců (52). Revoluce analogická zavedení rituximabu do terapie B-NHL zatím v léčbě T-NHL neproběhla, byť kupř. brentuximab-vedotin prognózu pacientů s CD30+ T-NHL významně zlepšil (53). Objevuje se tedy snaha zařadit do armamentária léčby i CAR T-ly. Jejich využití však komplikuje řada faktorů. Roli hraje riziko „bratrovraždy" s ohledem na expresi společných Ag pro T-ly i T-NHL; zde je možným řešením genetická či posttranslační manipulace snižující expresi cílového panT Ag (kupř. CD7). Další komplikací je riziko dlouhodobé aplázie T-ly, které má proti B-ly aplázii širší důsledky, vč. hlubší imunosuprese a poškození nádorové surveillance s rizikem rozvoje syndromu podobného AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) (54). Jedním z kandidátních cílových Ag, který není povšechně exprimován, je konstantní doména 1 nebo 2 β-řetězce T-buněčného receptoru (TCRB1, -2). Normální T-ly jsou tvořeny směsí TRBC1 a TRBC2 subpopulací; T-NHL jakožto klonální onemocnění pak exprimují pouze jeden typ TRBC, čehož lze při cílení CAR T-ly využít (55). S ohledem na způsob selekce T-ly při výrobě produktu je nakonec rizikem i kontaminace finálního produktu transdukovanými maligními buňkami (54). Tomu lze předejít výběrem jiného buněčného zdroje – NK buněk nebo alogenních T-ly (56, 57). Aktuálně dostupná data pro terapii T-NHL CAR T-ly jsou velmi limitovaná, vázaná na nízký počet pacientů s krátkým sledováním. Na výsledky rozsáhlejších studií, které by mohly přinést pacientům s R/R T-NHL naději, si ještě budeme muset počkat.

Další perspektivy

V kontextu rizika progrese onemocnění při čekání na finální CAR T-ly produkt se objevují snahy tuto produkci zrychlit. Aktuálně již jsou k dispozici data o efektivitě anti-CD19 CAR T-ly produktu YTB323 (Rapcabtagene Autoleucel), kterého produkce trvá pouhé 2 dny (NCT03960840); k expanzi dochází *in vivo* v těle pacienta. Autoři navíc proklamují i zachování příznivějšího fenotypu T-ly se zvýšením jejich protinádorové aktivity. Recentně byla publikována data z první eskalační fáze studie u 47 pacientů s DLBCL (58) s dosažením CR u 62 % pacientů. V rámci klinických studií se objevují i další tzv. „Fast CART" produkty (kupř. studie Atalanta-1/CP0201-NHL) (59). Protože však je část pacientů v okamžiku indikace k CAR T-ly lymfopenická či z jiných důvodů nevhodná k aferéze, diskutuje se stále více i o alogenních CAR T-ly. Aloreaktivitu dárcovských T-ly lze limitovat genetickou manipulací eliminující expresi vlastního TCR (57). Další možností je využití jiných buněčných zdrojů, kupř. NK-buněk (60). Experimentální data využívající vyšší generace CAR T-ly, jiné buněčné zdroje, případně CAR buňky s více cíli jsou aktuálně velmi bohatá (61, 62). Až rozsáhlejší klinické zkoušení ukáže, které produkty se dostanou do reálné praxe.

Závěr

Terapie NHL prochází obrovským vývojem. V posledních letech jsme byli několikrát svědky změny paradigmatu v terapii různých lymfoidních malignit. Trend se stále více ubírá směrem k využití nechemoterapeutických přístupů a ze sledování rychle přibývajících dat lze předpokládat, že v budoucnu se nové terapeutické metody, včetně CAR T-ly, budou posouvat do stále časnějších fází terapie a jejich indikace budou širší. Většina těchto překotných změn se týká B-NHL, bude proto zajímavé sledovat, zdali nové přístupy v buněčné terapii přinesou stejnou naději i pacientům s T-buněčnými malignitami.

LITERATURA

1. Duell J, Lurati S, Dittrich M, et al. First Generation Chimeric Antigen Receptor Display Functional Defects In Key Signal Pathways Upon Antigen Stimulation. Blood (Internet). 2010;116:2088 LP-2088. Available from: http://www.bloodjournal.org/content/116/21/2088.abstract.
2. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. Cancer Discov. 2013;3:388-398.
3. O'Brien S, Nastoupil LJ, Essell J, et al. A First-in-Human Phase 1, Multicenter, Open-Label Study of CB-010, a Next-Generation CRISPR-Edited Allogeneic Anti-CD19 CAR-T Cell Therapy with a PD-1 Knockout, in Patients with Relapsed/Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphoma (ANTLER Study). Blood (Internet). 2022;140:9457-9458. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2022-168128.
4. Sahillioglu AC, Schumacher TN. Safety switches for adoptive cell therapy. Curr Opin Immunol (Internet). 2022;74:190-198. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952791521000893.
5. Benmebarek M-R, Karches CH, Cadilha BL, et al. Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. Int J Mol Sci. 2019;20.
6. Spiegel JY, Sahaf B, Hossain N, et al. Elevated Axicabtagene Ciloleucel (CAR-19) Expansion By Immunophenotyping Is Associated with Toxicity in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Blood (Internet). 2018;132:576 LP-576. Available from: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/576.abstract.
7. Murthy H, Iqbal M, Chavez JC, et al. Cytokine Release Syndrome: Current Perspectives. ImmunoTargets Ther. 2019;8:43-52.
8. Mucha SR, Rajendram P. Management and Prevention of Cellular-Therapy-Related Toxicity: Early and Late Complications. Curr. Oncol. 2023; p. 5003-5023.
9. Jung S, Greiner J, von Harsdorf S, et al. Fatal late-onset CAR T-cell-mediated encephalitis after axicabtagene-ciloleucel in a patient with large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2021;5:3789-3793.
10. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haemato. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. England; 2022; p. 259-275.
11. Asokan S, Cullin N, Stein-Thoeringer CK, et al. CAR-T Cell Therapy and the Gut Microbiota. Cancers (Basel). 2023;15.
12. Park JH, Sauter CS, Palomba ML, et al. A Phase II Study of Prophylactic Anakinra to Prevent CRS and Neurotoxicity in Patients Receiving CD19 CAR T Cell Therapy for Relapsed or Refractory Lymphoma. Blood (Internet). 2021;138:96. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2021-150431.
13. Hanna KS, Kaur H, Alazzeh MS, et al. Cardiotoxicity Associated With Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Hematologic Malignancies: A Systematic Review. Cureus. 2022;14:e28162.
14. Rejeski K, Wang Y, Hansen DK, et al. Applying the EHA/EBMT Grading for ICAHT after CAR-T: Comparative Incidence and Association with Infections and Mortality. Blood Adv. 2024.
15. Lemoine J, Bachy E, Cartron G, et al. Nonrelapse mortality after CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma: a LYSA study from the DESCAR-T registry. Blood Adv. 2023;7:6589-6598.
16. Rejeski K, Perez A, Sesques P, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. Blood. 2021;138:2499-2513.
17. Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. Blood (Internet). 2023;142:865-877. Available from: https://doi.org/10.1182/blood.2023020578.
18. Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2020;4:5607-5615.
19. Jaeger U, Bishop MR, Salles G, et al. Myc Expression and Tumor-Infiltrating T Cells Are Associated with Response in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (r/r DLBCL) Treated with Tisagenlecleucel in the Juliet Trial. Blood (Internet). 2020;136:48-49. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2020-137045.
20. Locke FL, Oluwole OO, Kuruvilla J, et al. Association of Metabolic Tumor Volume (MTV) and Clinical Outcomes in Second-Line (2L) Relapsed/Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL) Following Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard-of-Care (SOC) Therapy in ZUMA-7. Blood (Internet). 2022;140:638-640. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2022-158492.
21. Nastoupil LJ, Jain MD, Spiegel JY, et al. Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Real World Experience. Blood (Internet). 2018;132:91 LP-91. Available from: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/91.abstract.
22. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386:640-654.
23. Iacoboni G, Navarro V, Martín-López AÁ, et al. Recent Bendamustine Treatment Before Apheresis Has a Negative Impact on Outcomes in Patients With Large B-Cell Lymphoma Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2024;42:205-217.
24. Greenbaum U, Hashmi H, Elsawy M, et al. Prognostic Impact of Comorbidities on Outcomes of Patients (pts) with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma (r/r LBCL) Treated with Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy (CART). Blood (Internet). 2022;140:4636-4638. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2022-169452.
25. Jaglowski S, Hu Z-H, Zhang Y, et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. Blood (Internet). 2019;134:766. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2019-130983.
26. Yassine F, Iqbal M, Murthy H, et al. Real world experience of approved chimeric antigen receptor T-cell therapies outside of clinical trials. Curr Res Transl Med (Internet). 2020;68:159-170. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452318620300386.
27. Jacobson C, Locke FL, Ghobadi A, et al. Long-Term (≥ 4 Year and ≥ 5 Year) Overall Survival (OS) By 12- and 24-Month Event-Free Survival (EFS): An Updated Analysis of ZUMA-1, the Pivotal Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients (Pts) with Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL). Blood (Internet). 2021;138:1764. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2021-148078.
28. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol (Internet). 2021;22:1403-1415. Available from: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00375-2.
29. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Nat Med. 2022;28:2145-2154.
30. Kwon M, Iacoboni G, Reguera JL, et al. Axicabtagene ciloleucel compared to tisagenlecleucel for the treatment of aggressive B-cell lymphoma. Haematologica (Internet). 2022;108:110-121. Available from: https://haematologica.org/article/view/haematol.2022.280805.
31. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysi. Lancet (Internet). 2022;399:2294-2308. Available from: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00662-6.
32. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2021;386:629-639.
33. Houot R, Bachy E, Cartron G, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. Nat Med (Internet). 2023;29:2593-2601. Available from: https://doi.org/10.1038/s41591-023-02572-5.
34. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. Lancet Oncol (Internet). 2022;23:1066-1077. Available from: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00339-4.
35. Ayuk F, Gagelmann N, von Tresckow B, et al. Real-world results of CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma with CNS involvement: a GLA/DRST study. Blood Adv (Internet). 2023;7:5316-5319. Available from: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010336.
36. Cook MR, Dorris CS, Makambi KH, et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. Blood Adv. 2023;7:32-39.
37. Jacobson CA, Falvey C, Bouvier R, et al. A Pilot Study of Axicabtagene Ciloleucel (axi-cel) for the Treatment of Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System Lymphoma (CNSL). Blood (Internet). 2022;140:1060-1061. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2022-165256.
38. Chavez JC, Dickinson M, Munoz JL, et al. 3-Year Analysis of ZUMA-12: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) As First-Line Therapy in Patients with High-Risk Large B-Cell Lymphoma (LBCL). Blood (Internet). 2023;142:894. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2023-174510.
39. Ghione P, Palomba ML, Ghesquieres H, et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. Haematologica (Internet). 2022;108:822-832. Available from: https://haematologica.org/article/view/haematol.2022.281421.
40. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, et al. Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies. Oncol Ther (Internet). 2021;9:329-346. Available from: https://doi.org/10.1007/s40487-021-00161-5.
41. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med. 2022;28:325-332.
42. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol (Internet). 2022;23:91-103. Available from: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X.
43. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, et al. TRANSCEND FL: PHASE 2 STUDY RESULTS OF LISOCABTAGENE MARALEUCEL (LISO-CEL) IN PATIENTS (PTS) WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) FOLLICULAR LYMPHOMA (FL). Hematol Oncol (Internet). 2023;41:877-880. Available from: https://doi.org/10.1002/hon.3196_LBA4.
44. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. J Clin Oncol (Internet). 2022;JCO.21.02370. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.21.02370.

Další literatura u autorky a na www.onkologiecs.cz

Novinky v terapii difúzního velkobuněčného B-lymfomu

Prokop Vodička, Marek Trněný
I. interní klinika – hematologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) tvoří 40 % všech nehodgkinských lymfomů, a je prototypem agresivního lymfomu. Léčebným postupem v první linii byl dosud chemoimunoterapeutický režim R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) s 60–70% šancí na dosažení dlouhodobé remise. Nově je v klinické praxi nahrazován režimem Pola-R-CHP (výměna vinkristinu za konjugát monoklonální protilátky a léčiva polatuzumab vedotin), který snižuje riziko relapsu a prodlužuje dobu do progrese u pacientů s nově diagnostikovaným DLBCL se středně vysokým a vysokým rizikem dle prognostického indexu IPI. Ve druhé linii je pro pacienty s časným relapsem do 12 měsíců od ukončení předchozí linie nejúčinnější metodou léčba buněčnou terapií pomocí CAR (chimérický antigenní receptor) T lymfocytů. U pozdních relapsů mladších pacientů do 65–75 let bez významných komorbidit nadále zůstává standardem léčby záchranný platinový chemoterapeutický režim s následnou konsolidací pomocí vysokodávkované chemoterapie a autologní transplantace kostní dřeně. Spektrum terapeutických možností třetí a další linie se neustále rozšiřuje, a kromě CAR T-cell terapie máme nyní k dispozici bispecifické protilátky a další cílenou léčbu. Díky tomuto pokroku se z původně paliativní léčby opakovaných relapsů DLBCL stává léčba s kurativním záměrem.

Klíčová slova: agresivní lymfomy, difúzní velkobuněčný B-lymfom, relaps/progrese, cílená terapie, konjugáty protilátky a léčiva.

Novel therapeutical strategies in diffuse large B-cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma is a prototype of aggressive lymphomas. Until recently, the standard of care in the first-line setting has been the chemoimmunotherapeutic regimen R-CHOP (consisting of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) with a 60–70% chance of achieving long-term remission. The newly introduced Pola-R-CHP regimen (replacing vincristine by the antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin) decreases the risk of DLBCL relapse and prolongs the progression-free survival of the patients. This regimen is being gradually implemented into a daily practice and is currently approved for patients with high-intermediate and high-risk disease according to IPI prognostic index. CAR (chimeric antigen receptor) T-cell therapy is approved for primary progressive disease and early relapses up to 12 months after the first-line treatment. The salvage platinum-based regimen with consolidation treatment using the high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for younger and fit patients remains the standard of care for late DLBCL relapses. The spectrum of therapeutic strategies in the third and subsequent lines of treatment is expanding with innovative treatment options, including bispecific antibodies, and other targeted therapy. Thanks to these advances, the strategy for third-line treatment is now shifting from palliative to curative intent.

Key words: aggressive lymphomas, diffuse large B-cell lymphoma, relapsed/refractory, targeted therapy, antibody-drug conjugates.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(2):109-115**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.020**
Článek přijat redakcí: 8. 1. 2024
Článek přijat k tisku: 10. 2. 2024

MUDr. Prokop Vodička
prokop.vodicka@vfn.cz

Úvod

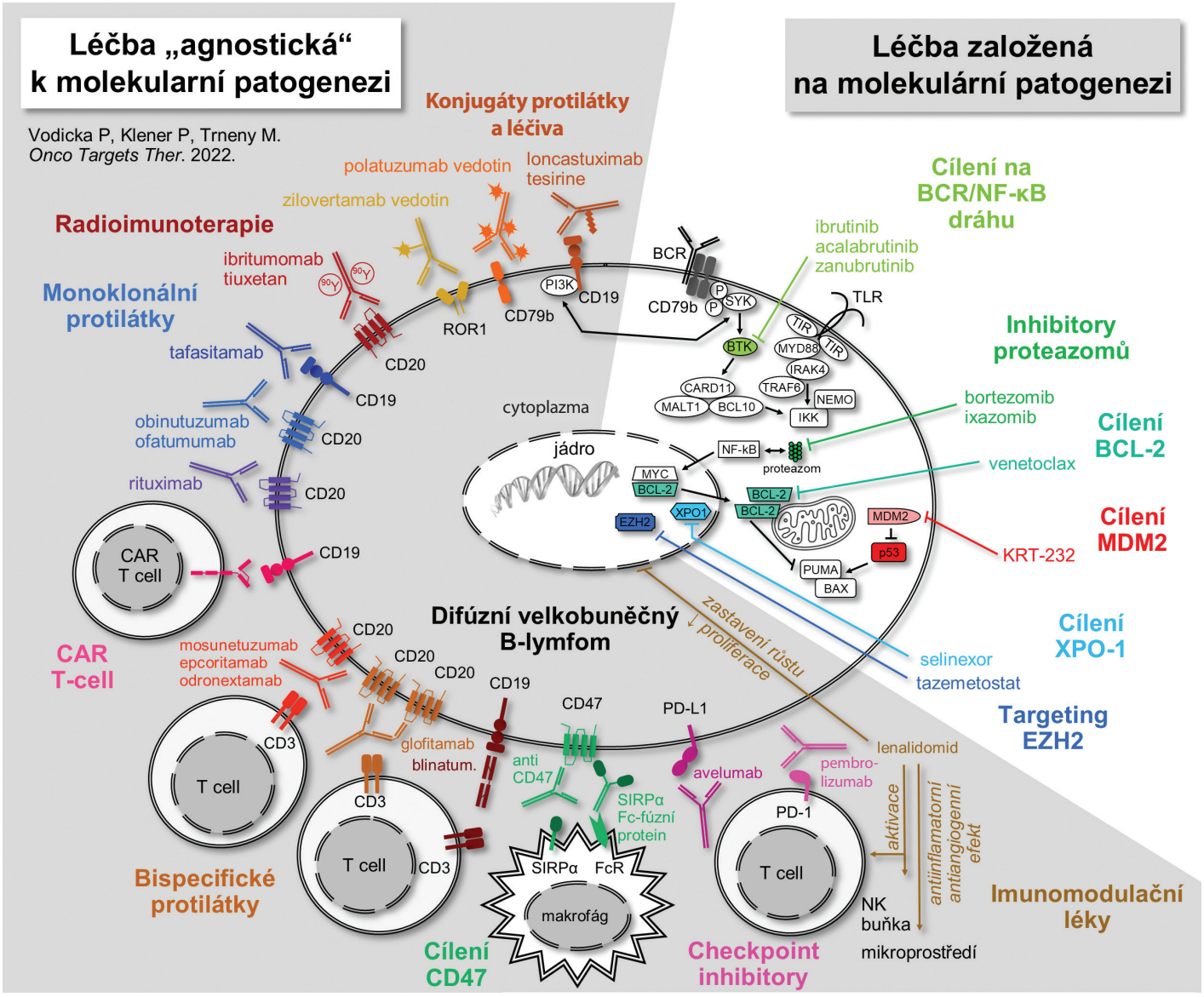
Incidence lymfomů v České republice má mírně rostoucí trend s přibližně 2 000 novými případy ročně. Většinu z tohoto počtu tvoří nehodgkinské lymfomy (NHL, *n* = 1 700), a pouze menší část Hodgkinův lymfom (*n* = 250) (1). NHL je heterogenní skupinou diagnóz, a dále se dělí na B-buněčné NHL (90 %) a T-buněčné NHL (10 %; data z českého registru NHL „NiHiL"; NCT03199066). Nejčastějším typem lymfomu vůbec a prototypem agresivního lymfomu je difúzní velkobuněčný B-lymfom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), jehož terapii se věnuje následující text.

Ročně je v České republice nově diagnostikováno kolem 700 pacientů s DLBCL s věkovým mediánem 65 let. Mezi nejčastější první příznaky DLBCL se řadí rozvoj periferní lymfadenopatie a abdominální či gastrointestinální symptomatologie (2). B-příznaky (hubnutí, sub/febrilie, noční poty) bývají přítomny u 40 % všech nemocných v době diagnózy.

Diagnóza DLBCL je založena na histopatologickém vyšetření postižené uzliny nebo infiltrované tkáně. DLBCL je heterogenní onemocnění. Klasifikace založená na genovém expresním profilování rozděluje tento lymfom na podtyp vycházející z buněk germinálního centra (GC) a tzv. non-GC skupinu, která dále zahrnuje podtyp vycházející z aktivovaných B lymfocytů (ABC) a neklasifikovatelné DLBCL (3). Recentně publikované analýzy dělí toto onemocnění na více molekulárních podtypů na základě mutační analýzy rekurentních genetických změn (4, 5). Tyto znalosti mohou do budoucna sloužit k lepšímu výběru cílené terapie. Sem řadíme především léčbu pomocí inhibitorů Brutonovy tyrozinkinázy (ibrutinib, akalabrutinib, zanubrutinib), proteazomů (bortezomib, ixazomib), BCL-2 (venetoklax), XPO-1 (selinexor) a EZH2 (tazemetostat; obrázek 1).

V současnosti ovšem nadále převládá „agnostický" léčebný přístup, který cílí na univerzální B-buněčné povrchové antigeny (CD19, CD20, CD79b, ROR1 apod.) a molekuly společné pro všechny podtypy DLBCL bez ohledu na znalosti rekurentních genetických změn. Do této skupiny patří kromě klasické chemoterapie a radioterapie především monoklonální protilátky, konjugáty monoklonálních protilátek a léčiva, a imunoterapie založená na aktivaci pacientových T lymfocytů včetně imunomodulačních léků.

Obr. 1. *Současné trendy v léčbě difúzního velkobuněčného B-lymfomu (upraveno a aktualizováno dle Vodicka et al (27))*



MINJUVI®
tafasitamab | 200 mg
Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

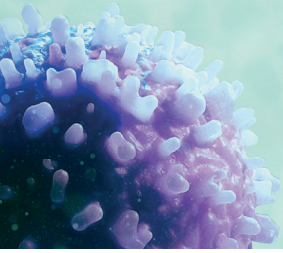


MINJUVI v kombinaci s lenalidomidem nabízí dlouhotrvající odpověď a benefity přežití, které si vaši dospělí pacienti s R/R DLBCL zaslouží[2-4]

MINJUVI® (tafasitamab): první anti-CD19 mAb schválená v kombinaci s lenalidomidem pro dospělé s R/R DLBCL nevhodné k autologní transplantaci kmenových buněk, od 2. a vyšší linie léčby[1]

- **ORR: 67,5 %, CR: 52,5 %***[4]
- **Medián DoR: nedosažen** (medián follow upu 44 měsíců)*[4]
- **Medián OS: nedosažen** (při mediánu follow upu 65,6 měsíce)*[4]

5 LETÝ FOLLOW UP



* Posouzeno Nezávislou revizní komisí, výsledky ORR, DoR a OS zobrazené v úplném analytickém souboru (n=80). Po 1 předchozí linii léčby. Velikost populace (n=40) pro každou z druhé a třetí/vyšší linie. Další informace v SmPC MINJUVI pro příslušné výsledky v kohortě podle záměru léčby.[1]

MINJUVI® and the "triangle" design are (registered) trademarks of Incyte.

Incyte | SOLVE ON.

Driving the understanding of DLBCL forward

Zkratky:
DLBCL: difúzní velkobuněčný B lymfom; **R/R:** relabující/refrakterní; **ORR:** celková míra odpovědi; **DoR:** trvání odpovědi; **OS:** celkové přežití; **CR:** kompletní remise; **SmPC:** souhrn údajů o přípravku; **mAb:** monoklonální protilátka

Reference:
1. MINJUVI (tafasitamab) SmPC. Květen 2023. **2.** Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E, *et al*. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica. 2021;106:2417-2426. **3.** Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E, *et al*. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(7):978–988. **4.** Duell J, Abrisqueta P, Andre M, et al. Five-year efficacy and safety of tafasitamab in patients with relapsed or refractory DLBCL: Final results from the Phase II L-MIND study. Presented at AACR, April 14-19, 2023; abstract CT022.

Zkrácená informace o léčivém přípravku MINJUVI 200 mg (tafasitamabum)

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.**

Název přípravku: Minjuvi 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** jedna injekční lahvička prášku obsahuje tafasitamabum 200 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku tafasitamabum 40 mg. *Pomocná látka se známým účinkem:* jedna injekční lahvička Minjuvi obsahuje 7,4 mg sodíku. Úplný seznam pomocných látek viz SmPC. **Indikace:** přípravek Minjuvi je indikován v kombinaci s lenalidomidem následovaném monoterapií Minjuvi k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), kteří nejsou způsobilí pro autologní transplantaci kmenových buněk (autologous stem cell transplant, ASCT). **Dávkování a způsob podání:** přípravek Minjuvi musí podávat zdravotnický pracovník se zkušenostmi s léčbou onkologických pacientů. *Doporučená premedikace:* 30 minut až 2 hodiny před infuzí tafasitamabu má být podána premedikace ke snížení rizika reakcí souvisejících s infuzí. *Léčba reakcí souvisejících s infuzí:* pokud se objeví reakce související s infuzí (stupeň 2 a vyšší), je třeba infuzi přerušit a zahájit vhodnou léčbu příznaků. Pokud se u pacienta vyskytla reakce související s infuzí stupně 1 až 3, má být před následnými infuzemi tafasitamabu podána premedikace. Doporučená dávka je 12 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná intravenózní infuzí podle následujícího schématu (každý cyklus trvá 28 dnů): • 1. cyklus: infuze 1., 4., 8., 15. a 22. den cyklu. • 2. a 3. cyklus: infuze 1., 8., 15. a 22. den každého cyklu. • 4. cyklus až do progrese onemocnění: infuze 1. a 15. den každého cyklu. Kromě toho pacienti mají sami užívat tobolky lenalidomidu v doporučené počáteční dávce 25 mg denně 1. až 21. den každého cyklu. Počáteční dávku a následné dávkování lze upravit podle souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro lenalidomid. Minjuvi v kombinaci s lenalidomidem se podává až dvanáct cyklů. Pacienti mají pokračovat v přijímání infuzí přípravku Minjuvi v monoterapii 1. a 15. den každého 28denního cyklu, dokud nedojde k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě. Podrobné pokyny pro úpravu dávky v případě nežádoucích účinků jsou uvedeny v SmPC pro Minjuvi a pro lenalidomid. Úprava dávkování není nutná u starších pacientů (≥ 65 let), u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a lehkou poruchou funkce jater. Nejsou k dispozici žádné údaje o doporučeném dávkování u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. Bezpečnost a účinnost Minjuvi u dětí do 18 let nebyla stanovena. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** *reakce související s infuzí:* mohou se vyskytnout reakce související s infuzí, které jsou hlášeny častěji během první infuze. *Myelosuprese:* léčba tafasitamabem může způsobit závažnou a/nebo těžkou myelosupresi, včetně neutropenie, trombocytopenie a anémie. Po celou dobu léčby a před podáním každého léčebného cyklu má být sledován kompletní krevní obraz. *Neutropenie:* během léčby tafasitamabem byla hlášena neutropenie včetně febrilní neutropenie. Je třeba zvážit podávání faktorů stimulujících kolonie granulocytů (G-CSF). *Trombocytopenie:* během léčby tafasitamabem byla hlášena trombocytopenie. Je třeba zvážit vysazení souběžně podávaných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat riziko krvácení. *Infekce:* během léčby tafasitamabem se u pacientů vyskytly fatální a závažné infekce, včetně oportunních infekcí. U pacientů s anamnézou opakovaných nebo chronických infekcí může být zvýšené riziko infekce, a proto mají být náležitě sledováni. *Progresivní multifokální leukoencefalopatie:* během kombinované léčby s tafasitamabem byla hlášena progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). U pacientů je třeba sledovat nové neurologické symptomy nebo jejich zhoršení, které mohou naznačovat PML. Symptomy PML jsou nespecifické a mohou se lišit v závislosti na postižené oblasti mozku. Pokud existuje podezření na PML, musí být okamžitě pozastaveno podávání dalších dávek tafasitamabu. Pokud se PML potvrdí, musí být tafasitamab trvale vysazen. *Syndrom nádorového rozpadu:* u pacientů s vysokou nádorovou zátěží a rychle proliferujícím nádorem může být zvýšené riziko syndromu nádorového rozpadu. Pacienti mají být během léčby tafasitamabem pečlivě monitorováni s ohledem na syndrom nádorového rozpadu. *Imunizace:* očkování živými vakcínami se souběžně s léčbou tafasitamabem nedoporučuje. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Léčba tafasitamabem v kombinaci s lenalidomidem nemá být zahájena u pacientek, u nichž nebylo vyloučeno těhotenství. Viz také SmPC pro lenalidomid. *Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen:* ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby během léčby tafasitamabem a ještě nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky přípravku používaly účinnou antikoncepci. *Kojení:* ženy musí být poučeny, aby nekojily během podávání tafasitamabu a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky. **Nežádoucí účinky:** ***kompletní výčet a informace o nežádoucích účincích jsou uvedeny v plné verzi SmPC.*** *Velmi časté:* infekce, neutropenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie, hypokalémie, snížená chuť k jídlu, dyspnoe, kašel, průjem, zácpa, zvracení, nauzea, bolest břicha, vyrážka, bolest zad, svalové křeče, astenie, periferní otoky, pyrexie. *Nejzávažnější nežádoucí účinky:* infekce, pneumonie a febrilní neutropenie. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání tohoto přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v SmPC. Doba použitelnosti neotevřených injekčních lahviček: 4 roky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/21/1570/001. **Datum první registrace:** 26. srpna 2021. **Datum revize:** 05/2023. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.
Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) http://www.ema.europa.eu/. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek nebo firmě Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swixxbiopharma.com Verze 1

Swixx BioPharma
Modern Medicines for All
Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1,
tel.: +420 242 434 222, www.swixxbiopharma.com

PM-CZ-2024-3-959, Datum přípravy: 3/2024

Léčba 1. linie: režim R-CHOP poražen?

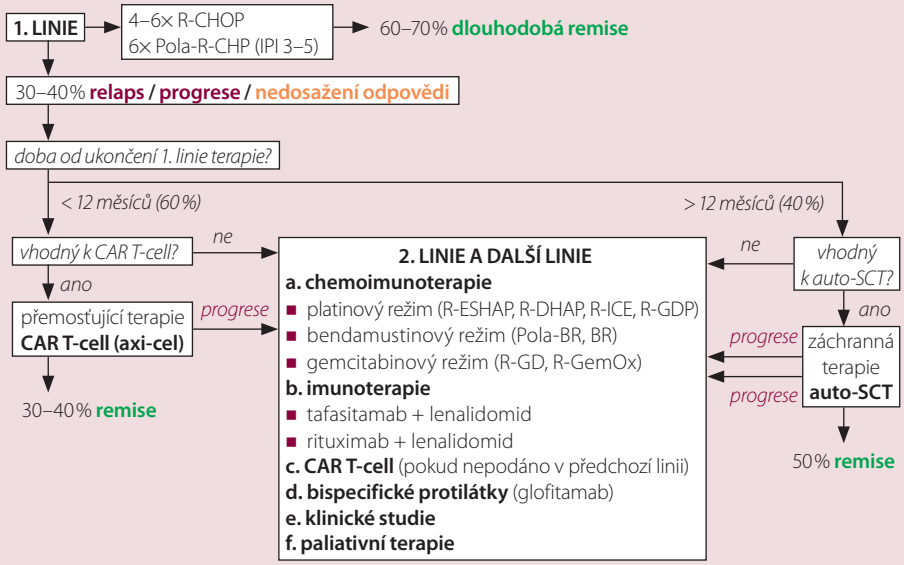
Během posledních 30 let byl léčebným režimem první linie **R-CHOP** s šancí na dosažení dlouhodobé remise u 60–70 % nemocných s DLBCL. Snahy o intenzifikaci tohoto režimu nevedly k lepším výsledkům přežití, a tento režim tak donedávna zůstal léčbou volby. Alternativně u starších a komorbidních pacientů lze použít jeho atenuovanou formu R-miniCHOP (6).

V roce 2022 vstoupil na scénu nový hráč – režim **Pola-R-CHP**, který byl testován v první linii v rámci klinické studie POLARIX (7). Tato léčebná strategie přináší inovaci v podobě výměny chemoterapeutika vinkristinu za konjugát monoklonální protilátky a léčiva polatuzumab vedotin. Jedná se o kombinaci protilátky proti povrchovému antigenu CD79b s navázaným chemoterapeutikem auristatinem E. Výsledky studie prokázaly signifikantně delší dobu do progrese v experimentálním rameni v porovnání s kontrolní kohortou léčenou režimem R-CHOP, a také snížení rizika relapsu onemocnění o 27 %. Obavy z vyšší incidence polyneuropatie, vedlejšího účinku spojeného s použitím polatuzumab vedotinu, se nepotvrdily. Navzdory vyšším nákladům ve srovnání s režimem R-CHOP začíná být režim Pola-R-CHP používán v první linii terapie u pacientů s DLBCL se středně vysokým nebo vysokým rizikem dle mezinárodního prognostického indexu (International Prognostic Index; obrázek 2). Zajímavým vedlejším výsledkem této studie byla analýza cirkulující volné nádorové DNA v periferní krvi (circulating tumor DNA, ctDNA), která ukázala, že ctDNA může být použita nejen jako prediktor odpovědi na terapii, ale také jako alternativní zdroj nádorové DNA k molekulárně-genetickému testování podtypu DLBCL (8).

Léčba 2. linie: CAR T-cell versus auto-SCT

U 30–40 % pacientů s DLBCL dochází k relapsu či progresi (relabující/refrakterní, R/R), nebo nedostatečné odpovědi na terapii, což vede ke zkrácenému přežívání těchto nemocných. Standardem léčby druhé linie byla donedávna **záchranná („salvage") chemoimunoterapie** založená na cisplatinovém

Obr. 2. *Algoritmus léčebných možností pro pacienty s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (upraveno podle Westin et al (28) a Diagnostických a léčebných doporučení Kooperativní lymfomové skupiny, k dispozici online https://www.lymphoma.cz/_uploads/attachments/KLS_guidelines_brozura_2023_interaktivni.pdf)*



auto-SCT – autologní transplantace kostní dřeně, axi-cel – axicabtagene ciloleucel, CAR – chimérický antigenní receptor, IPI – International Prognostic Index

(R-ESHAP, R-DHAP) nebo karboplatinovém (R-ICE) chemoterapeutiku v kombinaci s monoklonální protilátkou rituximabem. Během záchranné indukční terapie po předchozí stimulaci růstovými faktory G-CSF jsou pacientům odebrány periferní hematopoetické kmenové buňky. Těmto nemocným je poté v rámci konsolidace podána vysokodávkovaná chemoterapie (přípravný režim BEAM) a provedena **autologní transplantace periferních kmenových buněk (auto-SCT)** navrácením předem nasbíraných, kryokonzervovaných hematopoetických buněk. Tato procedura může být ovšem použita pouze u mladších pacientů do 65–75 let bez významných komorbidit (jedná se o přibližně polovinu pacientů s R/R DLBCL). Další polovina pacientů původně indikovaných k auto-SCT neodpoví dostatečně na záchrannou terapii a k auto-SCT nedospěje. A u určité části pacientů dochází k relapsu onemocnění i po prodělané auto-SCT.

Nově je ve 2. linii léčby schválena **imunoterapie** pomocí CAR T-cell. Tato léčebná modalita je v současné době vyhrazena pro nemocné s prognosticky nepříznivým typem DLBCL s nedostatečnou odpovědí na první linii léčby, primární progresí nebo časným relapsem do 12 měsíců od ukončení předchozí linie terapie. Tato inovativní léčebná strategie patří mezi **terapii založenou na aktivaci imunitního systému pacienta**. Sem se kromě CAR T-cell řadí také imunomodulační léky, checkpoint inhibitory a bispecifické protilátky (viz dále).

Pro pacienty, kteří nejsou vhodní ke CAR T-cell terapii ani záchrannému režimu s konsolidací pomocí auto-SCT, zůstává léčbou volby **konvenční chemoimunoterapie** (platinový, gemcitabinový nebo bendamustinový režim včetně režimu Pola-BR), imunoterapie pomocí kombinace tafasitamab + lenalidomid, případně rituximab + lenalidomid, klinické studie, nebo paliativní léčba.

Léčba 3. a další linie: nové terapeutické možnosti

Do nedávné doby byla léčba DLBCL třetí linie považována za čistě paliativní a léčebné možnosti spočívaly v podání terapie založené na chemoterapeutikách gemcitabinu nebo bendamustinu s nepříliš dobrými výsledky. V současnosti se terapeutické možnosti pro tyto nemocné rozšiřují s relativně vysokou šancí na dosažení remise onemocnění. Mezi nové léčebné přístupy patří zejména podání bispecifických protilátek, případně CAR T-cell (pokud nebyly použity v předchozích liniích léčby). Alogenní transplantace kostní dřeně, která byla dříve vyhrazena pro vybrané mladé pacienty s opakovaně relabujícím DLBCL v případě dosažení léčebné odpovědi, ustupuje

s příchodem inovativních léčebných modalit do pozadí a prakticky již není využívána.

Léčba založená na aktivaci imunitního systému pacienta

Příprava produktu **CAR T-cell** začíná sběrem pacientových T lymfocytů. Ty jsou následně *in vitro* upraveny vložením genu kódujícího CAR (zpravidla pomocí virového vektoru) proti cílovému antigenu na povrchu nádorových buněk, nejčastěji se jedná o antigen CD19. Hlavní princip efektu CAR T-cell pak spočívá v kostimulaci takto upravených T lymfocytů proti lymfomovým buňkám. Během léčby ovšem může dojít ke snížení exprese nebo úplnému vymizení cílového antigenu, proto je vždy důležité v relapsu provést re-biopsii a histopatologické vyšetření včetně antigenu CD19 (je-li nádorová masa biopsii přístupná).

Upravené CAR T lymfocyty jsou *ex vivo* pomnoženy a po podání lymfodepleční chemoterapie (nejčastěji režim kombinující fludarabin a cyklofosfamid) pacientovi navráceny do krevního oběhu. Během této léčby může dojít ke specifickým nežádoucím účinkům – syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS) a k neurotoxicitě. Z tohoto důvodu musí být pacienti k podání CAR T-cell v České republice hospitalizováni. Zkušenosti ze zahraničí, především ze Spojených států amerických, však ukazují, že za dodržení určitých podmínek není hospitalizace nutná ve všech případech. V terapii DLBCL jsou k dispozici 3 produkty, které se mírně liší výrobním procesem a efektivitou: axicabtagene ciloleucel (axi-cel, schválený v druhé a další linii), tisagenlecleucel (tisa-cel, schválený ve třetí a další linii), a lisocabtagene maroleucel (liso-cel, aktuálně užívaný v klinické praxi pouze ve Spojených státech amerických a vybraných evropských zemích).

Registrační studie testovaly produkty CAR T-buněk u pacientů těžce předléčených po absolvování dvou nebo více léčebných linií, přičemž jejich efektivita byla srovnávána s historickými daty podobně předléčených pacientů (9–11). Na základě těchto výsledků byly CAR T lymfocyty schváleny k použití v klinické praxi. Následně byla efektivita CAR T-cell testována ve 3 randomizovaných studiích ve druhé linii terapie u pacientů s prognosticky nepříznivým typem DLBCL (primární progrese nebo relaps do 12 měsíců od ukončení terapie) (12–14). Dva ze tří testovaných produktů (axi-cel, liso-cel) prokázaly vyšší efektivitu CAR T-cell v porovnání s kontrolní skupinou (záchranná chemoimunoterapie a auto-SCT). Na základě těchto výsledků byla CAR T-buněčná terapie schválená v klinické praxi. Studie testující produkt tisa-cel jako jediná nesplnila svůj primární cíl (13). Důvodem bylo pravděpodobně začlenění pacientů s agresivnějšími relapsy DLBCL, delší doba přípravy produktu, ale také možná nižší účinnost tisa-cel (při stejném přežívání kontrolního ramene studie) a odlišná definice přežití bez události v porovnání s ostatními dvěma studiemi.

Bispecifické protilátky představují terapeutickou modalitu založenou na aktivaci imunitního systému pacienta. Na rozdíl od klasických monoklonálních protilátek, jako je rituximab, obinutuzumab a tafasitamab, jsou bispecifické protilátky monoklonálními konstrukty obsahujícími dvě vazebná místa. Tato místa slouží k vazbě na lymfomovou buňku (CD19, CD20) a T lymfocyt (CD3). V současnosti je v klinické praxi schváleno již několik generací těchto konstruktů.

Bispecifickou protilátkou první generace je **blinatumomab** (CD19 × CD3), který získal schválení pro terapii akutní lymfoblastové leukemie. Jeho nevýhodou je krátký biologický poločas, a proto vyžaduje podání ve formě kontinuální infuze. Pro léčbu DLBCL vzhledem k nízké účinnosti nebyl schválen.

Změna konformace molekuly imunoglobulinu umožnila vytvořit bispecifické protilátky druhé generace s delším poločasem eliminace a možností prodloužení intervalů mezi dávkami. **Glofitamab** (CD20 × CD3) byl úspěšně testován a schválen v léčbě R/R DLBCL s velice dobrými výsledky u pacientů po alespoň dvou liniích terapie (celková odpověď na léčbu 50 %) (15). Ke snížení incidence možných nežádoucích účinků se před první dávkou glofitamabu podává monoklonální protilátka anti-CD20 obinutuzumab.

Mezi další testované bispecifické protilátky (CD20 × CD3) druhé generace patří **mosunetuzumab**, schválený v léčbě R/R folikulárního lymfomu, **odronextamab**, a zejména **epcoritamab**, který je nově schválen pro pacienty s R/R DLBCL. Epcoritamab je perspektivní díky možnosti subkutánního podávání a dobré tolerance i u starších pacientů. V současné době je testován v klinických studiích u pacientů již ve druhé linii léčby v kombinaci s různými chemoterapeutickými režimy založenými na gemcitabinu, platině apod. Léčebné protokoly s epcoritamabem jsou založeny na jeho stálém podávání až do progrese onemocnění, což může být spojeno s nižší kvalitou života pacientů, nutnými návštěvami hematologického pracoviště a vyšší cenou. Naproti tomu například glofitamab má omezený počet cyklů podání. Na druhou stranu ale kontinuální podávání epcoritamabu může být lepší zárukou dosažení déletrvající remise onemocnění.

Spektrum **nežádoucích účinků** bispecifických protilátek je podobné jako u CAR T-cell s mírně nižší incidencí CRS, a především neurotoxicity. Pacienti jsou však krátkodobě hospitalizováni při počátečních dávkách bispecifické protilátky v rámci tzv. ramp-up fáze (postupné navyšování dávky).

V současnosti probíhá diskuze ohledně prioritizace dvou léčebných modalit založených na aktivaci pacientova imunitního systému – **CAR T-buněk versus bispecifických protilátek**. Hlavní nevýhodou CAR T-cell je především délka výroby (4 až 8 týdnů od indikace pacienta k této terapii), často s nutností podání přemosťující terapie k udržení kontroly onemocnění, a také nezbytná přítomnost viabilních T lymfocytů v čase jejich sběru pro výrobu produktu. Aktuálně jsou testovány tzv. rychlé CAR T-cell s dobou výroby do 1 týdne, a nově se zkouší i „allogenní" dárcovské CAR T-cell. Ani jedna z těchto modalit ale zatím není schválená v klinické praxi. Naopak bispecifické protilátky mohou být použity „off-the-shelf", tedy bez nutnosti čekání během výroby. K efektivitě bispecifických protilátek je ovšem nutná přítomnost viabilních T lymfocytů pacienta v době infuze. Ačkoliv je finanční nákladnost bispecifických protilátek o něco nižší ve srovnání s CAR T-cell terapií, zejména podávání epcoritamabu do progrese onemocnění s sebou nese značnou zátěž zdravotnického systému. V současné klinické praxi aktuálně převládá názor na prioritizaci CAR T-cell ve druhé linii terapie, a v případě

dalšího relapsu nebo progrese onemocnění se volí bispecifické protilátky. Další výsledky randomizovaných studií a data z reálného světa jsou však nezbytné k potvrzení efektivity tohoto léčebného schématu.

Lenalidomid patří mezi imunomodulační léčiva a je běžně užíván v léčbě plazmocytárního myelomu, R/R folikulárního lymfomu a myelodysplastického syndromu. Režim „R^2", což je kombinace lenalidomidu a rituximabu, je i přes svoji nižší účinnost indikován v terapii R/R DLBCL především u pacientů netolerujících intenzivnější léčebná schémata (16). Nedávno byla prokázána efektivita lenalidomidu u pacientů s DLBCL s přestavbou genu *MYC*, protože tento lék funguje jako jeho down-regulátor (17). Perspektivním režimem, který kombinuje cílenou terapii bez chemoterapie („chemo-free"), je režim lenalidomid + ibrutinib + rituximab u pacientů v první linii DLBCL (18).

Tafasitamab je humanizovaná protilátka proti antigenu CD19 s imunomodulačním efektem, který vykazuje aktivitu na protilátkách závislé buněčné toxicity. Kombinace tafasitamab + lenalidomid je schválená pro terapii pacientů s R/R DLBCL, kteří nejsou kandidáty pro auto-SCT (19). I přes svou nižší účinnost v porovnání s intenzivnějšími léčebnými přístupy se jedná o efektivní a bezpečnou terapeutickou kombinaci, zejména pro starší pacienty s komorbiditami. V první linii terapie byl tafasitamab úspěšně testován v kombinaci s režimem R-CHOP, a v současné době očekáváme první výsledky probíhající studie zkoušející kombinaci R-CHOP + tafasitamab + lenalidomid (frontMIND) (20, 21).

Povrchový **antigen CD47** je fyziologicky součástí přirozené imunity. Pomocí signálu „don't eat me" vede k potlačení fagocytózy buňkami monocyto-makrofágovým systémem. Novým léčebným přístupem založeným na imunomodulaci je inhibice tohoto antigenu fúzním proteinem TTI-622, který obsahuje CD47-vazebnou doménou pro signální regulační protein alfa (SIRPα) navázanou na Fc fragment imunoglobulinu. Tento léčebný přístup prokázal zvýšenou fagocytární aktivitu proti buňkám plazmocytárního myelomu a v současnosti je testován u pacientů s R/R DLBCL (22, 23).

Konjugáty monoklonální protilátky a léčiva

Konjugát monoklonální protilátky a léčiva **polatuzumab vedotin**, který je v současné době již schválen i pro první linii léčby (režim Pola-R-CHP), byl původně testován ve studii pacientů těžce předléčených po absolvování dvou a více léčebných liniích v rámci režimu **Pola-BR** (polatuzumab vedotin, bendamustin, rituximab) v porovnání s kontrolní skupinou léčenou režimem BR (bendamustin, rituximab) (24). Tato studie prokázala vyšší efektivitu režimu Pola-BR při zachovalém bezpečnostním profilu, a tento režim byl schválen pro pacienty ve třetí linii léčby v rámci paliativní terapie. V současné době má již režim Pola-BR úhradu také ve druhé linii terapie.

Režim Pola-BR rovněž prokázal svoji účinnost v rámci tzv. **přemosťující („bridge") terapie** během výroby CAR T-cell (25). Vzhledem k tomu, že doba výroby CAR T lymfocytů může trvat 4 až 8 týdnů a tato terapie je obvykle indikována pro pacienty s agresivními typy DLBCL, je nezbytné udržovat onemocnění během této doby pod kontrolou a zabránit jeho progresi. Přemosťující terapie může zahrnovat různé léčebné přístupy, jako je kortikoterapie, radioterapie, nebo chemoimunoterapie. Je důležité vybrat vhodný režim přemosťující terapie, který neovlivní následnou účinnost CAR T-cell terapie a zároveň minimalizuje nežádoucí účinky. Z tohoto důvodu není vhodné podávat režim obsahující chemoterapeutikum bendamustin před sběrem T lymfocytů pro výrobu CAR T-cell s ohledem na skutečnost, že bendamustin často způsobuje dlouhodobou lymfopenii.

Loncastuximab tesirine je dalším konjugátem monoklonální protilátky (anti-CD19) a léčiva (pyrrolobenzodiazepin), který obdržel schválení k léčbě R/R DLBCL (26). V současné době probíhá klinická studie, která testuje tento produkt v kombinaci s inhibitorem Brutonovy tyrozinkinázy ibrutinibem.

Zilovertamab vedotin, konjugát protilátky anti-ROR1 a auristatinu E, je nyní předmětem klinické studie fáze II (NCT05144841) u pacientů s R/R DLBCL.

Závěr: kam směřuje terapie DLBCL?

Léčba DLBCL prošla v posledních desetiletích značným vývojem – z původně smrtelného onemocnění v první polovině 20. století se stalo onemocnění poměrně dobře vyléčitelné. Prvním léčebným přístupem byla radioterapie, ale její nedostatečný efekt a závažné vedlejší účinky vedly ke hledání nových terapeutických metod. Milníkem bylo v 70. letech zavedení chemoterapeutického režimu CHOP do klinické praxe, který se na dlouhou dobu stal standardem terapie DLBCL. O 20 let později byl jeho efekt vylepšen přidáním rituximabu (tj. R-CHOP). Ve stejné době byla do klinické praxe zavedena také konsolidační terapie pomocí auto-SCT u R/R DLBCL. Od té doby zůstala terapie první a druhé linie prakticky nezměněna. Intenzifikace režimu R-CHOP v první linii nevedla k jeho vyšší efektivitě, ani k prodloužení doby do progrese. To se změnilo až relativně nedávno zavedením režimu Pola-R-CHP, který prokázal prodloužení doby do progrese a snížení rizika relapsu onemocnění, a postupně tak nahrazuje režim R-CHOP u pacientů s vysoce rizikovým DLBCL. Tento režim ovšem nevede k prodloužení celkového přežití pacientů, a nadále tak zůstává otázkou jeho cost-benefit.

V oblasti R/R DLBCL došlo k ještě většímu rozvoji nových léčebných možností. Stále více se uplatňuje imunoterapie – zapojení pacientova vlastního imunitního systému. Jedná se především o terapii pomocí CAR T-cell a bispecifických protilátek, a tato terapie se posouvá do časnějších linií. Optimální načasování a zařazení těchto léčebných možností je ale stále předmětem odborných studií.

V terapii DLBCL dosud vždy převládaly terapeutické přístupy, které jsou použitelné pro všechny podtypy DLBCL, jedná se o terapii „agnostickou" k molekulárním charakteristikám daného lymfomu. V poslední době se objevují první studie, které primárně cílí na specifické podtypy lymfomu s danými rekurentními molekulárně-genetickými změnami. Limitací uplatnění terapie cílené na specifický podtyp DLBCL je zatím finanční i časová nákladnost genetické typizace, která brání použití cílené terapie v běžné praxi. Do budoucna můžeme ovšem předpokládat, že „personalizovaný" léčebný přístup může vést k lepšímu přežití zejména u pacientů s vysoce rizikovým DLBCL.

LITERATURA

1. Krejčí D, Pehalová L, Talábová A, et al. Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice. ÚZIS Novotvary. 2018(227):345.
2. Vodicka P, Masar M, Klanova M, et al. DLBCL Patients' Journey: From Symptoms to Diagnosis. Blood. 2023;142(Supplement 1):3140-3140.
3. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature. 2000;403(6769):503-511.
4. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat Med. 2018;24(5):679-690.
5. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(15):1396-1407.
6. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2011;12(5):460-468.
7. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(4):351-363.
8. Jardin F, Raghavan V, Tracy S, et al. Plasma Circulating Tumor DNA (ctDNA) as an Alternative to Tissue DNA for Genotyping of DLBCL: Results from the POLARIX Study. Blood. 2023;142(Supplement 1):169-169.
9. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019;380(1):45-56.
10. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet. 2020;396(10254):839-852.
11. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(1):31-42.
12. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(7):640-654.
13. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(7):629-639.
14. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2022;399(10343):2294-2308.
15. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial. J Clin Oncol. 2021;39(18):1959-1970.
16. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. Leukemia. 2013;27(9):1902-1909.
17. Chamuleau MED, Burggraaff CN, Nijland M, et al. Treatment of patients with MYC rearrangement positive large B-cell lymphoma with R-CHOP plus lenalidomide: results of a multicenter HOVON phase II trial. Haematologica. 2020;105(12):2805-2812.
18. Westin J, Nastoupil LJ, Fayad L, et al. Smart start: Final results of rituximab, lenalidomide, and ibrutinib lead in prior to combination with chemotherapy for patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):7508-7508.
19. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(7):978-988.
20. Belada D, Kopeckova K, Bergua JM, et al. First-MIND: A phase Ib, open-label, randomized study to assess safety of tafasitamab (tafa) or tafa + lenalidomide (LEN) in addition to R-CHOP in patients with newly diagnosed DLBCL. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):7540-7540.
21. Vitolo U, Nowakowski GS, Burke JM, et al. frontMIND: A phase III, randomized, double-blind study of tafasitamab + lenalidomide + R-CHOP versus R-CHOP alone for newly diagnosed high-intermediate and high-risk diffuse large B-cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):TPS7590-TPS7590.
22. Patel K, Orlowski RZ, Doucette K, et al. TTI-622-01: A phase 1a/1b dose-escalation and expansion trial of TTI-622 in patients with advanced hematologic malignancies, including multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):TPS8071-TPS8071.
23. Patel K, Zonder JA, Sano D, et al. CD47-Blocker TTI-622 Shows Single-Agent Activity in Patients with Advanced Relapsed or Refractory Lymphoma: Update from the Ongoing First-in-Human Dose Escalation Study. Blood. 2021;138(Supplement 1):3560-3560.
24. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine and Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study and Preliminary Results of a Single-Arm Extension. Blood. 2020;136(Supplement 1):17-19.
25. Vodicka P, Benesova K, Janikova A, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in the real world. Eur J Haematol. 2022.
26. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2021;22(6):790-800.
27. Vodicka P, Klener P, Trneny M. Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Early Patient Management and Emerging Treatment Options. Onco Targets Ther. 2022;15:1481-1501.
28. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? Blood. 2022;139(18):2737-2746.

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

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

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

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

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

Význam mikrobiomu u hematoonkologických pacientů

Lucie Dlouhá
I. interní klinika – klinika hematologie, 1. LF a VFN, Praha

Role některých konkrétních bakterií, jako je např. *Helicobacter pylori*, v etiologii a patogenezi lymfomu je již dlouho známá, ale v posledních letech se ukazuje význam mikrobiomu (tvořen 10^{13} až 10^{18} mikroby, které osidlují lidské tělo). Vliv celého mikrobiomu spočívá v regulaci imunitního systému ať přímým působením, nebo prostřednictvím produkovaných metabolitů. Z přibývajících dat vyplývá, že složení střevní mikrobioty se podílí na celé řadě onemocnění včetně nádorových. U pacientů s hematologickými malignitami je často pozorována snížená druhová diverzita a rozdílné složení mikrobioty oproti zdravým kontrolám. Některé bakterie jsou také spojovány s komplikacemi či s odpovědí na léčbu. Význam těchto bakterií roste zejména s širším použitím imunoterapie, v jejíž efektivitě hraje důležitou roli funkční imunitní systém. V následujících řádcích se zaměřujeme na úlohu střevní mikrobioty v etiologii a v patogenezi hematologických malignit a také na jeho roli v ovlivnění protinádorové terapie u těchto nádorů.

Klíčová slova: mikrobiom, mikrobiota, hematoonkologie, nádor.

The importance of the microbiome in hematooncology patients

The role of particular bacteria such as *Helicobacter pylori* in the etiology and pathogenesis of lymphoma has been well known, but in recent years the importance of the microbiome complex (made up of 10^{13} to 10^{18} microbes that inhabit the human body) has also become apparent. Its effect is mediated by the regulation of the immune system, either by direct action or through produced metabolites. Accumulating data suggest that the composition of the gut microbiota impacts a wide range of diseases, including cancer. Patients with hematological malignancies often show reduced species diversity and different microbiota composition compared to healthy controls. Some bacteria are also associated with complications or response to treatment. Nowadays, the importance of the microbial effect is increasing, particularly with the wider use of immunotherapy, where the treatment efficacy relays on a functional immune system. In this review, we focus on the role of the gut microbiota in the etiology and pathogenesis of hematological malignancies and its role in impacting anticancer therapy.

Key words: microbiome, microbiota, hematooncology, cancer.

Úvod

Role některých bakteriích, jako jsou *Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, Borrelia burgdorferi* a *Chlamydia psitacci*, v etiopatogenezi extranodálního lymfomu marginální zóny ze slizniční lymfoidní tkáně (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) je již poměrně dlouho dobře známa, ale lidské tělo je domovem 10^{13} až 10^{18} mikrobů, z nichž většina žije ve střevě. Střevní mikrobiota a jejich produkce bioaktivních metabolitů se podílí na udržování střevní homeostázy, integrity

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
Tato práce byla podpořena grantem NU22-03-00370.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(2):116-120**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.021**
Článek přijat redakcí: 1. 2. 2024
Článek přijat k tisku: 1. 3. 2024

MUDr. Lucie Dlouhá
lucie.dlouha@vfn.cz

střevního epitelu, pomáhá odolávat útokům patogenů a reguluje vývoj imunitního systému a imunitní reakce, a tím přispívá k udržení zdraví organismu (1, 2).

I fyziologicky je střevní mikrobiota velmi rozmanitá a skládá se především z bakterií kmene Firmicutes, Bacteroidetes, Actinomycetes a Proteobacteria (1). Symbióza mezi mikrobiotou a hostitelem zahrnuje více symbiotických vztahů včetně mutualistických (prospěšné soužití pro oba organismy), parazitických (jeden organismus využívá druhý organismus) a komenzálních (pro jeden organismus prospěšné, druhý organismus není ovlivněn). Některé mikroby mohou přecházet z jednoho vztahu do jiného podle stavu aktivace hostitele, lokalizace či podle dalších okolních mikrobů. Komenzálové mohou kontrolovat mikroby s patogenním potenciálem prostřednictvím různých mechanismů – soutěžením o nutrienty či produkcí antimikrobiálních molekul s přímým vlivem na patogeny, či nepřímým vlivem na zpevnění střevní bariéry (2). Střevní mikrobiota konzumuje nestrávenou potravu, jako je vláknina přijatá hostitelem, a následné metabolické reakce dávají vznik řadě metabolitů. Jedny z nejvýznamnějších jsou mastné kyseliny s krátkým řetězcem (short chain fatty acids, SCFA). Z SCFA je nejvíce poznatků ohledně butyrátu, který má přímý účinek na střevní sliznici a slouží jako zdroj energie pro střevní epiteliální buňky, dále extracelulárně i intracelulárně působí přes receptory, jako jsou GPR43, GPR41 a GPR109A, a reguluje genovou expresi epigeneticky inhibicí histonových deacetyláz (HDAC) (1–3).

Role mikrobiomu při vzniku nádorových onemocnění

Složení mikrobioty bylo již dříve studováno u různých onemocnění, jako jsou např. obezita, diabetes mellitus II. typu, zánětlivá onemocnění střeva, ale v posledních letech přibývá rovněž dat ohledně mikrobioty u pacientů s nádorovými onemocněními (4). Recentní randomizovaná studie prokázala několik kauzálních asociací a identifikovala další potencionální rizikové složení střevní mikrobioty a vzniku solidních nádorů (5).

Při vzniku malignity hraje důležitou roli imunitní systém, na jehož vývoji se významně podílí střevní slizniční homeostáza. Pro střevní slizniční homeostázu je důležitá rovnováha CD4+ T buněk, zejména T regulačních lymfocytů (Treg) a T pomocných lymfocytů 17 (Th17). Tuto rovnováhu ovlivňuje i butyrát produkovaný komenzály. Butyrát se podílí inhibicí HDAC na zvyšování acetylace histonu H3 v promotoru a v konzervovaných nekódujících sekvencích (lokus 1) FOXP3, a tak následně spouští upregulaci FOXP3, která vede k diferenciaci Treg (mj. i k produkci IL-10) a k jejich správnému vývoji a funkci. Butyrát podporuje i „druhou" stranu rovnováhy diferenciací prozánětlivých Th17 (a jejich produkci IL-17 a IL-22) také prostřednictvím inhibice HDAC, která ale vede ke snížené expresi dráhy IL-6/STAT/IL-17 (6). Subpopulace Th17 je důležitá pro udržení obranné linie ve střevě, díky jejichž ochranné funkci nedochází k mikrobiální translokaci. Předpokládá se také, že složení mikrobioty bude hrát roli na diferenciaci jednotlivých subtypů Th17 (1–3, 7).

Mikrobiom může přispívat k rozvoji malignity i tím, že ovlivňuje stabilitu genomu, odolnost vůči buněčné smrti a proliferační signalizaci. Mikroby mohou jednak poškozovat DNA, ale také disponují proteiny, které se zapojují do hostitelské dráhy zapojené do karcinogeneze, jako je např. signální dráha Wnt/β-katenin, která ovlivňuje mj. i buněčnou proliferaci, a tato dráha je změněna u mnoha malignit. Tyto poznatky naznačují, že ztráta vhodných hranic a udržení bariéry mezi hostitelem a mikrobem je kritickým krokem ve vývoji nádorů (8).

V následujících řádcích se zaměřujeme na úlohu střevní mikrobioty v etiologii a v patogenezi hematologických malignit a také na jeho roli v ovlivnění protinádorové terapie u těchto nádorů.

Mikrobiom a hematologické malignity

Předpokládá se souvislost hematologických onemocnění a střevní dysbiózy, která vede k omezené schopnosti mikrobioty modulovat zánětlivé procesy. Tím dochází k narušení střevní homeostázy (9). Mikrobiotu ovlivňuje celá řada dalších faktorů – způsob porodu, kojení, dieta, životní styl, prostředí a užívané léky. Následující přehled se zabývá rozdíly mezi střevní mikrobiotou pacientů s nově diagnostikovanými hematologickými malignitami v porovnání se zdravými kontrolami. Z výsledků těchto prací však není zřejmé, zda se jedná o korelaci, či kauzalitu. V současné době byly publikovány studie zkoumající mikrobiální složení tumorů či složení střevní mikrobioty u hematoonkologických pacientů a jejich zdravých dvojčat či studie zkoumající vliv konkrétních bakterií na karcinogenezi, ale studie zabývající se celou škálou různých složení střevní mikrobioty či velké randomizované prospektivní studie zatím chybí.

Lymfoidní malignity

U pacientů s akutní lymfoblastovou leukemií (ALL) byla prokázána snížená druhová diverzita střevní mikrobioty oproti zdravým kontrolám a na základě profilů mikrobioty bylo možné rozlišit pacienty od kontrol, ale konkrétní bakterie se v jednotlivých studiích liší. Příkladem asociovaných bakterií s ALL může být rod *Faecalibacterium*, který byl u pacientů snížen a jeho četnost negativně korelovala s hladinou interleukinu 6 a CRP (9, 10).

U pacientů s chronickou lymfocytární leukemií (CLL) byla rovněž prokázána snížená druhová diverzita střevní mikrobioty a byla pozorována deplece čeledí *Lachnospiraceae* a *Ruminococcaceae*. Několik studií také ukazuje, že zvýšené hladiny Th17 jsou u CLL nepříznivým prognostickým faktorem (7). Rovněž zajímavou studií byla retrospektivní studie od Pflug et al., která ukázala, že pacienti s CLL, kteří dostávali anti-Gram pozitivní antibiotika, dosáhli významně nižší celkové míry odpovědi, kratšího přežití bez progrese a celkového přežití. Pacienti, kteří ale dostávali antibiotika, museli častěji přerušit chemoimunoterapii (fludarabin, cyklofosfamid +/- rituximab). Otázkou tak bohužel stále zůstává, jakou roli hrají antibiotika na celkovou odpověď, jelikož určité zkreslení může být dáno i tím, jací pacienti dostali anti-Gram pozitivní antibiotika a jestli se nejednalo o pacienty se závažnějšími infekcemi (11).

Dosud bylo také publikováno pět studií zabývajících se složením mikrobioty u pacientů s lymfomy, nejčastěji v těchto studiích byli zastoupeni pacienti s difuzním velkobuněčným B-lymfomem. Největší z těchto studií na 189 pacientech ukázala sníženou druhovou diverzitu a lišící se složení střevní mikrobioty oproti zdravým kontrolám. U pacientů byl zachycen zejména vyšší výskyt bakterií čeledi *Enterobacteriaceae* (oportunní patogen) oproti zdravým kontrolám, četnost těchto bakterií navíc korelovala s výskytem febrilní neutropenie a odpovědí na terapii R-CHOP. Febrilní neutropenie je potencionálně život ohrožující komplikací, která často vede k odkladu či redukci terapie. V uvedené studii bylo také reportováno, že pacienti, kteří měli epizodu febrilní neutropenie, měli také signifikantně horší přežití bez progrese oproti pacientům, kteří ji neprodělali, a 70 % pacientů ve febrilní neutropenii mělo redukovanou terapii. Hojnost *Enterobacteriaceae* byla také signifikantně významně spojena se vstupní hladinou prozánětlivých cytokinů (IL-6 a IFN-γ), což by mohlo naznačovat, že zjištěné změny střevní mikrobioty mohou být spojené s předléčebným zánětlivým stavem, což by mohlo mít potencionální vliv na odpověď (12).

Pacienti s mnohočetným myelomem (MM) měli také sníženou diverzitu proti kontrolám a dle různých studií se u těchto pacientů objevovala ve střevní mikrobiotě např. vyšší četnost druhů *Pseudomonas aeruginosa* (možný původce vzniku bakteriálních infekcí během terapie) a *Clostridium leptum*. *Clostridium leptum* je producentem butyrátu skrze zapojení do střevního metabolismu glukózy, což naznačuje dysregulaci metabolismu glukózy ve střevním traktu pacientů s MM. Pianko et al. prokázali vyšší četnost bakterie druhu *Eubacterium hallii* u pacientů s MM, kteří po indukční terapii (různé režimy imunoterapie bez/včetně autologní transplantace periferních kmenových buněk) dosáhli negativity minimální reziduální nemoci (MRD) oproti těm, kteří byli MRD pozitivní. *E. hallii* je producentem butyrátu, čímž se může podílet mj. na regulaci osy Treg/Th17 (9, 13).

Myeloidní malignity

V oblasti myeloidních malignit bylo publikováno poměrně málo studií zabývajících se složením střevní mikrobioty a vzniku těchto malignit. Nejvíce je výzkum v této oblasti zaměřen na změny mikrobioty v souvislosti s allogenní transplantací (viz níže). Je známo, že složení mikrobioty by mohlo být zodpovědné za „zánětlivý stav" u pacientů s myeloproliferativním onemocněním, u kterých by to tak mohlo podporovat rozvoj onemocnění, a rovněž se také předpokládá vztah mezi JAK2 mutací a mikrobiotou (14). Podle výzkumu je u pacientů s chronickou myeloidní leukemií (CML) vyšší výskyt kmenů Actinobacteria, Acidobacteria, Chloroflexi a rodu *Streptococcus* a snížený výskyt kmene Tenericutes. Streptokoky mají zásadní význam v procesu fermentace cukrů a produkují kyselinu mléčnou, jejíž produkce by mohla mít vliv na progresi CML (9). U pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS) bylo popsáno také rozdílné složení střevní mikrobioty oproti zdravým kontrolám – u pacientů s MDS byla vyšší četnost výskytu druhů *Haemophilus parainfluenzae, Streptococcus luteciae, Clostridium citroniae* a *Gemmiger formicilis*, zatímco výskyt *Prevotella copri* byl ve srovnání s kontrolami nižší (15). Stejně jako v předchozích případech i u pacientů s akutní myeloidní leukemií (AML) byla popsána snížená druhová diverzita a dále snížená četnost rodu *Faecalibacterium* (významný producent butyrátu). Studie na myších s AML ukázala asociaci poškození střeva se zvýšenou hladinou lipopolysacharidu v krvi a na pokusech in vitro a in vivo exacerbaci progrese AML při zvýšení lipopolysacharidu. Tato studie také prokázala pozitivní vliv butyrátu na opravu poškození střevní bariéry (9, 16).

Mikrobiom a protinádorová terapie

Chemoterapie

V oblasti vlivu chemoterapie na střevní mikrobiotu u hematoonkologických pacientů je nejvíce dat o vlivu vysokodávkované chemoterapie podané v průběhu autologní transplantace periferních kmenových buněk (autologous stem cell transplantation, ASCT). Po několika menších jednocentrových studiích na toto téma přišla studie autorů Khan et al., která je stále dosud největší publikovanou studií zabývající se tímto tématem. Autoři studovali střevní mikrobiotu u 534 pacientů (celkem 1 161 vzorků) s diagnózou lymfomu, MM či amyloidózy. Vzorky pacientů odebrané před transplantací měly nižší diverzitu než vzorky zdravých kontrol a vzorky pacientů s lymfomem pak měly nižší diverzitu než u pacientů s MM, během transplantace pak diverzita dále klesala. Větší diverzita (nad medián) během přihojování neutrofilů byla asociována s dvouletým nižším rizikem progrese i úmrtí. Vyšší zastoupení rodu *Enterococcus* ve střevní mikrobiotě během přihojování bylo asociováno s vyšším rizikem mortality (ale ne s progresí). Po transplantaci byl pozorován návrat ke složení střevní mikrobioty jako před transplantací (17).

Allogenní transplantace

Allogenní transplantace krvetvorných buněk je jednou z velmi účinných léčebných strategií leukemie, ale i dalších hematologických malignit. Jednotlivé části v rámci allogenní transplantace, ať už je to chemoterapie, radioterapie, širokospektrá antibiotika či imunosuprese, mění složení střevní mikrobioty, snižují zastoupení střevních komenzálů a poškozují střevní bariéru tvořenou intestinálními epiteliálními buňkami. Významnou i život ohrožující komplikací stále zůstává nemoc štěpu proti hostiteli (graft versus host disease, GVHD) s incidencí 40–60 %, která snižuje nejenom kvalitu života pacientů, ale i jejich přežití. GVHD je způsobena aktivací T lymfocytů přítomných v dárcovském štěpu, které rozpoznávají hostitelské antigeny jako cizí, což vede k imunitnímu útoku v různých orgánech příjemce. Snížená diverzita střevní mikrobioty u pacientů po allogenní transplantaci vede k signifikantně vyššímu riziku rozvoje i úmrtí v důsledku GVHD, rovněž je spojena s kratším celkovým přežitím těchto pacientů. Studie také ukázaly, že GVHD je spojena se sníženým výskytem specifických bakterií, včetně Firmicutes (*Clostridium, Faecalibacterium, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Eubacteriaceae* a *Peptostreptococcaceae*), Bac-

teroidetes (*Bacteroides* a *Parabacteroides*) a Actinobacteria, jakož i zvýšením početnosti Proteobacteria (*Gammaproteobacteria* a *Enterobacteriales*), Verrucomicrobia (*Akkermansia*) a oportunních patogenů patřících mezi Firmicutes (*Lactobacillus, Staphylococcaceae* a *Enterococcus*). Pozorována byla také významně snížená produkce SCFA při nástupu akutní GVHD (aGVHD), přičemž butyrát by tak mohl být potencionálním diagnostickým markrem pro rozpoznání aGVHD. Na druhou stranu Golob et al. však poznamenali, že ačkoli butyrát může pomoci zabránit vzniku aGVHD, jakmile aGVHD nastane a začne postupovat, může vysoká hladina butyrátu zhoršit zotavení intersticiálních epiteliálních buněk a ve skutečnosti aGVHD zhoršit, studie také zjistila, že přítomnost bakterií produkujících butyrát během 21 dnů po nástupu těžké aGVHD byla spojena se zvýšeným rizikem steroid-rezistentní GVHD a chronické GVHD (1).

Terapie pomocí T lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem

Terapie pomocí T lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem (chimeric antigen receptor T-lymphocytes/cells, CAR-T lymfocyty) je rovněž zkoumána v souvislosti se střevní mikrobiotou – studovanými otázkami jsou především: asociace střevní mikrobioty s efektem protinádorové terapie, s toxicitou terapie (se syndromem z uvolněných cytokinů, s neurotoxicitou), s ovlivněním efektivity léčby předchozí antibiotickou terapií před podáním CAR-T lymfocytů, výběr antibiotika při febrilní neutropenii s ohledem na střevní mikrobiotu a případnou efektivitu protinádorové terapie. Ačkoli je tato léčba považována za velmi úspěšnou v rozšíření možností imunoterapie nádorových onemocnění, více než polovina pacientů, kteří dostávají infuze CAR-T lymfocytů, na ni nereaguje, zatímco u jiných se objevují významné nežádoucí účinky, což společně ukazuje na potřebu optimalizace léčby pomocí CAR-T lymfocytů pro konkrétního pacienta. Smith et al. zkoumali vliv antibiotik (konkrétně piperacilin/tazobactamu, meropenemu a imipenem/cilastatinu) v rámci retrospektivní studie podaných maximálně měsíc před podání terapie CAR-T lymfocytů u pacientů léčených pro B-lymfom či ALL a zjistili, že podání těchto antibiotik je asociováno s horší odpovědí na terapii a s vyšší neurotoxicitou. Na menší prospektivní kohortě poté identifikovali druhy ze třídy klostridií, které byly spojeny s kompletní odpovědí v den 100 po převodu. Asociaci podání širokospektrých antibiotik a kratší doby do progrese či celkového přežití ukázala i následná práce Stein-Thoeringer et al. Kohortou hematoonkologických pacientů s největším zastoupením pacientů s diagnózou MM podstupující terapie pomocí CAR-T lymfocytů se zabývali Hu et al., kteří pozorovali longitudinální změny střevní mikrobioty během terapie. Závažnost syndromu z uvolněných cytokinů korelovala se sníženým výskytem rodu *Bifidobacterium*. Hojnější rody *Prevotella, Collinsella, Bifidobacterium* a *Sutterella* byly prokázány u pacientů, kteří dosáhli kompletní remise (complete response, CR) oproti těm, kteří dosáhli parciální remise (partial response, PR) (18).

Léčba pomocí inhibitorů imunitních kontrolních bodů

Léčba pomocí inhibitorů imunitních kontrolních bodů (immune checkpoint inhibitors, ICI) je využívána v onkologii solidních nádorů, a proto zatím většina dat pochází z výzkumu v této oblasti. Z hematoonkologického hlediska jsou nejzajímavější data ohledně PD-1 inhibitorů, konkrétně o nivolumabu a pembrolizumabu. Klinický výzkum i výzkum na zvířatech zaměřené na osu PD-1/PD-L1 prokázaly korelaci klinické odpovědi na ICI s relativním výskytem *Akkermansia muciniphila* (vyšší četnost byla spojená s lepší odpovědí u pacientů se solidními nádory včetně melanomu). Předpokládaným mechanismem je modulace léčebné odpovědi prostřednictvím změn v metabolismu glycerofosfolipidu bakterií *Akkermansia muciniphila* s následným vlivem na expresi cytokinů jako IFN-γ a IL-2. To modifikuje mikroprostředí nádoru a snižuje riziko selhání terapie protilátkami proti PD-1. Nežádoucím účinkem léčby pomocí ICI je i kolitida, u pacientů s vyšší četností bakterií kmene Bacteroidetes byl nižší výskyt této komplikace, jiná studie poté ukázala vyšší výskyt kolitidy v souvislosti s vyšší četností rodu *Faecalibacterium* a dalších bakterií z kmene Firmicutes. Studie na zvířatech či malém počtu pacientů naznačují možné zvýšení efektivity terapie pomocí fekální bakterioterapie u recipientů neodpovídajících na terapii, kdy dárcem stolice je pacient na terapii odpovídající (19).

Závěr

V posledních letech roste výzkum v oblastech mikrobiomu, a to zejména střevního, a nově objevená data budou přispívat v poznání etiologie a patogeneze nejenom hematoonkologických malignit. Současná data naznačují, že vedle jednotlivých zástupců mikrobů je velmi důležitá druhová diverzita, která může hrát roli ve vzniku onemocnění i v ovlivnění efektu terapie. Rovněž zajímavou oblastí je vliv mikrobioty na efektivitu imunoterapie a také na její toxicitu. Sledování složení mikrobioty, metabolitů bakterií či dalších markerů spojených s narušením střevní bariéry může přinést prognostický význam. V této oblasti se začíná rozvíjet i klinický výzkum včetně prospektivních studií. Běžící či nedávno ukončené studie se zabývají praktickým ovlivněním mikrobioty, jako je např. optimalizace antibiotické léčby febrilní neutropenie i s ohledem na její efekt na střevní mikrobiotu a potencionální efektivitu protinádorové léčby či zkoumající roli fekální bakterioterapie. Jak dokážeme ale poznatky ohledně mikrobiomu využít v praxi, zůstává zatím nezodpovězenou otázkou.

LITERATURA

1. Yue X, Zhou H, Wang S, et al. H. Gut microbiota, microbiota-derived metabolites, and graft-versus-host disease. Cancer Med. 2024 Jan 18. doi: 10.1002/cam4.6799. Epub ahead of print. PMID: 38239049.
2. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 2014;157(1):121-141.
3. Masetti R, Zama D, Leardini D, et al. Microbiome-Derived Metabolites in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Int J Mol Sci. 2021;22(3):1197.
4. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand. 2022;130(12):690-705.

5. Long Y, Tang L, Zhou Y, et al. Causal relationship between gut microbiota and cancers: a two-sample Mendelian randomisation study. BMC Med. 2023;21(1):66.
6. Zhou L, Zhang M, Wang Y, et al. Faecalibacterium prausnitzii Produces Butyrate to Maintain Th17/Treg Balance and to Ameliorate Colorectal Colitis by Inhibiting Histone Deacetylase 1. Inflamm Bowel Dis. 2018;24(9):1926-1940.
7. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. Nature. 2013;504(7480):446-450.
8. Garrett WS. Cancer and the microbiota. Science. 2015;348(6230):80-86.
9. Guevara-Ramírez P, Cadena-Ullauri S, Paz-Cruz E, et al. Role of the gut microbiota in hematologic cancer. Front Microbiol. 2023;14:1185787.
10. Huang X, Cai H, Zhao Y, et al. The Gut Microbiome and Acute Leukemia: Implications for Early Diagnostic and New Therapies. Mol Nutr Food Res. 2023;e2300551.
11. Pflug N, Kluth S, Vehreschild JJ, et al. Efficacy of antineoplastic treatment is associated with the use of antibiotics that modulate intestinal microbiota. Oncoimmunology. 2016;5(6):e1150399.
12. Yoon SE, Kang W, Choi S, et al. The influence of microbial dysbiosis on immunochemotherapy-related efficacy and safety in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2023;141(18):2224-2238.
13. Pianko MJ, Devlin SM, Littmann ER, et al. Minimal residual disease negativity in multiple myeloma is associated with intestinal microbiota composition. Blood Adv. 2019;3(13):2040-2044.
14. Morales ML, Ferrer-Marín F. Deepening Our Understanding of the Factors Affecting Landscape of Myeloproliferative Neoplasms: What Do We Know about Them? Cancers. 2023;15(4):1348.
15. Jiang H, Zhao X, Zang M, et al. Gut Microbiome and Plasma Metabolomic Analysis in Patients with Myelodysplastic Syndrome. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022:1482811.
16. Wang R, Yang X, Liu J, et al. Gut microbiota regulates acute myeloid leukaemia via alteration of intestinal barrier function mediated by butyrate. Nat Commun [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 30];13. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9085760/.
17. Khan N, Lindner S, Gomes ALC, et al. Fecal microbiota diversity disruption and clinical outcomes after auto-HCT: a multicenter observational study. Blood. 2021;137(11):1527-1537.
18. Asokan S, Cullin N, Stein-Thoeringer CK, et al. CAR-T Cell Therapy and the Gut Microbiota. Cancers. 2023;15(3):794.
19. Jiang H, Zhang Q. Gut microbiota influences the efficiency of immune checkpoint inhibitors by modulating the immune system (Review). Oncol Lett. 2024;27(2):87.



Ruxolitinib v léčbě polycythemia vera – co všechno ještě nevíme?

Petra Bělohlávková
IV. interní hematologická klinika, FN Hradec Králové

Polycythemia vera (PV) představuje časté Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění, kdy základním léčebným cílem je snížení a udržení hematokritu pod 0,45 a snížení rizika vzniku trombotických či krvácivých komplikací. Pacienty podle věku a prodělané trombotické události dělíme na riziko nízké a vysoké. U nemocných nízkého rizika se mohou provádět pouze venepunkce, ale při jejich nemožnosti nebo výrazném nárůstu leukocytů, trombocytů či progresi splenomegalie je indikováno zahájení cytoredukční léčby. Cytoredukční léčba je vždy indikována pro léčbu PV vysokého rizika a zahrnuje léčbu interferonem (mladší nemocní) nebo hydroxyureou (starší nemocní). U všech pacientů je vždy zahájena léčba kyselinou acetylosalicylovou. Ruxolitinib je inhibitor Janus kinázy 1/2 a představuje léčebnou možnost při rozvoji rezistence či intolerance preparátů první linie (1–3).

Klíčová slova: JAK1/2 inhibitory, léčba, polycythemia vera, ruxolitinib.

Ruxolitinib in treating polycythemia vera: what is it that we do not know yet?

Polycythemia vera (PV) is a frequent Ph-negative myeloproliferative disease where the primary therapeutic goals are to reduce and maintain haematocrit below 0.45 and to reduce the risk of developing thrombotic or haemorrhagic complications. Patients are classified into low-risk and high-risk categories according to age and a past thrombotic event. In low-risk patients, only venepuncture can be performed, but in the case of its infeasibility or a significant increase in leukocytes and thrombocytes or progression of splenomegaly, initiation of cytoreductive therapy is indicated. Cytoreductive therapy is always indicated for the treatment of high-risk PV patients and involves treatment with interferon (younger patients) or hydroxyurea (elderly patients). Treatment with acetylsalicylic acid is always commenced in all patients. Ruxolitinib is a Janus kinase 1/2 inhibitor and is a treatment option when resistance or intolerance to first-line drugs develop (1–3).

Key words: JAK1/2 inhibitors, treatment, polycythemia vera, ruxolitinib.

Úvod

Ruxolitinib, dříve známý jako INCB018424 nebo INC424, je účinný a selektivní perorální inhibitor Janus kinázy (JAK) 1 a 2. Ruxolitinib byl nejprve schválen pro léčbu myelofibrózy (MF) americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v roce 2011 a Evropskou lékovou agenturou (EMA) v roce 2012, poté následovalo v roce 2014 schválení pro léčbu pacientů s polycythemia vera (PV) rezistentních/intolerantních k léčbě hydroxyureou (HU) (4).

Studie RESPONSE a RESPONSE-2

RESPONSE a RESPONSE-2 byly randomizované, otevřené, multicentrické studie fáze 3, které hodnotily účinnost a bezpečnost ruxolitinibu u dospělých s PV, kteří měli rezistenci nebo intoleranci k předchozí léčbě hydroxyureou. Splenomegalie byla vyžadována pro zařazení do studie RESPONSE, ale již nebyla nutná pro zařazení do studie RESPONSE-2. Pacienti v obou studiích byli randomizováni v poměru 1 : 1 k ruxolitinibu

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(2):121-124**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.022**
Článek přijat redakcí: 16. 3. 2024
Článek přijat k tisku: 3. 4. 2024

MUDr. Petra Bělohlávková, Ph.D.
petra.belohlavkova@fnhk.cz

(počáteční dávka 10 mg dvakrát denně) nebo nejlepší dostupná léčba (BAT). Celkově bylo do obou studií zařazeno 371 pacientů (ruxolitinib, n = 184; BAT, n = 187). Průměrný věk v celkové souhrnné analýze byl 61,8 let a 62,5 % pacientů tvořili muži. V týdnu 28 dosáhlo kontroly hematokritu 62,0 % pacientů léčených ruxolitinibem ve srovnání s 18,2 % pacientů s BAT (p < 0,001). Trvalá kontrola hematokritu byla dokumentována do 80. týdne u 47,3 % pacientů randomizovaných do větve ruxolitinib (téměř všichni pacienti v rameni BAT přešli na ruxolitinib) (p = 0,001) (5).

Procento pacientů, kteří dosáhli ≥ 50% snížení symptomů oproti výchozí hodnotě (hodnoceno pomocí dotazníku MPN-SAF TSS) v týdnu 16, bylo výrazně vyšší u ruxolitinibu oproti BAT: 48,7 % vs. 18,0 % (p < 0,001). Kvantita alelické nálože *JAK2V617F* se u pacientů randomizovaných na ruxolitinib postupně během léčby snižovala. Průměrná kvantita alelické nálože *JAK2V617F* se po 4 letech snížila ze vstupní hodnoty 66,1 % na hodnotu 41,4 % (p < 0,001). Pokles o ≥ 50 % byl prokázán u 57,1 % pacientů primárně léčených ruxolitinibem a o ≥ 25 % u 38,9 % pacientů. Podobné redukce alelické nálože dosáhli i nemocní, kteří přešli z větve BAT na léčbu ruxolitinibem, kdy snížení o ≥ 25 %/50 % bylo potvrzeno u 48,7 % a 35,3 % pacientů. Léčba ruxolitinibem je zpravidla pacienty dobře snášena, při 5leté analýze výsledků studie RESPONSE-2 nežádoucí účinky stupně 3/4 ve větvi ruxolitinib a BAT byly hypertenze (2,4 % vs. 5,6 %), trombocytopenie (0,3 % vs. 5,6 %) a trombocytóza (0 vs. 7,5 %). Ruxolitinib byl také spojen s nižší mírou tromboembolických příhod (1,8 % a 4,1 % u pacientů původně randomizovaných k ruxolitinibu) (5).

Studie MAJIC

Další informace o účinnosti a bezpečnosti léčby PV vysokého rizika ruxolitinibem nám přinesla randomizovaná studie fáze II MAJIC, kdy primárním cílem bylo dosažení kompletní remise (CR) během 1 roku. Sekundární cíle zahrnovaly trvání odpovědi, přežití bez události (EFS), efekt na symptomy a molekulární odpověď. Zařazeno bylo 180 pacientů, kteří byli následně randomizováni do větve ruxolitinib (n = 93) nebo BAT (n = 87). Průměrný věk pacientů byl 66 let a muži tvořili 58 % souboru. Pacienti ve větvi BAT nejčastěji dostávali hydroxykarbamid (32 %), interferon (15 %) nebo kombinaci hydroxykarbamid plus interferon (12 %). Pacienti v této větvi mohli změnit léčbu. Dosažení CR bylo potvrzeno u 43 % pacientů na léčbě ruxolitinibem oproti 26 % ve větvi BAT (p = 0,02) a trvání CR bylo ve prospěch léčby ruxolitinibem (p < 0,001). Pacienti léčeni ruxolitinibem vyžadovali znatelně méně venepunkcí (83 vs. 307). Snížení symptomů choroby bylo ve studii také ve prospěch léčby ruxolitinibem, neboť v této větvi 61 % hodnocených pacientů dosáhlo snížení celkových symptomů (TSS) o 50 % oproti 30 % pacientů léčených BAT (p = 0,02). Navíc u části nemocných v této větvi docházelo ke zhoršování symptomů choroby (6).

Hodnocené přežití bez události (EFS; velká trombóza, krvácení, transformace choroby a úmrtí) bylo ve prospěch pacientů léčených ruxolitinibem a pacientů, kteří dosáhli CR (p = 0,01). Na léčbě ruxolitinibem bylo zjištěno statisticky lepší přežití bez rozvoje tromboembolické příhody, ale ne bez krvácení (p = 0,05). Rozvoj tromboembolické příhody během prvních 3 let studie významně koreloval s průměrným počtem venepunkcí. Prokázané 3leté přežití bez progrese (PFS) prokázalo výhodu léčby ruxolitinibem (84 % ruxolitinib vs. 75 % BAT), ale ne statisticky významnou (p = 0,13). Medián výchozí hodnoty *JAK2V617F VAF* se nelišil: ruxolitinib (64 %) a BAT (58 %). Po roce léčby pokles o > 25 % nastal u 32 % a 30 % pacientů na ruxolitinibu a BAT, zatímco snížení nálože o > 50 % bylo pozorováno u 14 % a 18 % pacientů. Důvodem podobného snížení nálože i v kohortě BAT je skutečnost, že zde bylo několik pacientů léčeno interferonem a ruxolitinibem. Při hodnocení v delším časovém horizontu poslední dostupné výsledky dokumentovaly snížení *JAK2V617F* VAF hodnoty o > 50 % u 56 % pacientů na ruxolitinibu (39 ze 70; medián délky sledování 48 měsíců) a u 25 % pacientů v kohortě BAT (14 z 57; medián délky sledování 36 měsíců) (p < 0,001). Ve studii bylo potvrzeno, že 50% snížení alelické nálože *JAK2V617F* koreluje s lepším přežitím bez události (p = 0,001), s přežitím bez progrese (p = 0,001) a celkovým přežitím (p = 0,01) (6).

Studie RuxoBEAT

V poslední době se začaly objevovat práce, které se věnují výsledkům léčby PV ruxolitinibem již v první linii. Takovou studii představuje studie RuxoBEAT, což je multicentrická, otevřená, dvouramenná studie fáze IIb pro pacienty PV vysokého rizika. Pacienti jsou randomizováni mezi rameno s ruxolitinibem vs. BAT a cílem je zařazení 190 pacientů do každého ramene. V prosinci 2023 na světovém kongresu ASH byly publikovány průběžné výsledky u 78 pacientů po 6 měsících léčby. Do hodnoceného souboru bylo zahrnuto 44 pacientů randomizovaných do větve s ruxolitinibem vs. 34 pacientů z větve BAT; 33 % pacientů bylo krátce předléčeno (medián 22 dnů). Primárním cílovým parametrem je dosažení CR v 6. měsíci, sekundární cíle zahrnují celkovou míru odpovědi (CR + PR), absenci venepunkcí, vývoj krevního obrazu a velikosti sleziny. Míra CR po 6 měsících byla v obou větvích srovnatelná (2,3 % vs. 2,9 %) (p = 1,0) zatímco míra celkové odpovědi (CR + PR) byla 77,3 % ve větvi s ruxolitinibem vs. 55,9 % u větve s BAT) (p = 0,054). Pacienti léčeni ruxolitinibem dále vykazovali statisticky významně nižší hematokrit (p = 0,046) a některé symptomy (svědění, únava) (p = 0,001). U jiných symptomů bylo patrno při léčbě ruxolitinibem rovněž jejich zlepšení (bolest hlavy, břišní dyskomfort, úbytek hmotnosti), ale již bez statistické signifikance. Léčba BAT oproti ruxolitinibu prokázala lepší efekt na snížení hodnot destiček (p = 0,013), ale mezi hodnocenými větvemi nebyl přítomen žádný rozdíl při hodnocení vývoje leukocytů a velikosti sleziny. Analýza bezpečnosti odhalila celkem 301 nežádoucích příhod v obou léčebných skupinách, a to 153 nežádoucích příhod ve skupině s ruxolitinibem a 148 ve skupině BAT (11,8 % a 8,1 % stupeň ≥ 3). Mezi oběma skupinami nebyl žádný významný rozdíl v procentu AE stupně ≥ 3. Důležité budou jistě výsledky této studie při plánovaném větším počtu pacientů a delší době sledování (7).

Diskuze

Navzdory dobře hodnocené účinnosti ruxolitinibu na snížení a udržení hematokritu, zmenšení velikosti sleziny a zlepšení symptomů choroby může většímu užití ruxolitinibu bránit obava z výskytu nežádou-

JAKAVI® ruxolitinib

pro Vaše pacienty s MF, PV a GvHD[1]

NOVINKA! Preferovaná volba u SR* GvHD[8]



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

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

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

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku JAKAVI®, datum poslední revize 29.4.2022, www.sukl.cz. **2.** Mesa RA, Gotlib J, et al. J Clin Oncol. 2013 Apr 1;31(10):1285-92. **3.** Verstovsek S, Gotlib J, et al. J Hematol Oncol. 2017 Sep 29;10(1):156. **4.** Kiladjian JJ, Zachee P, et al. Lancet Haematol. 2020 Mar;7(3):e226-e237. **5.** Zeiser R, von Bubnoff N, et al. N Engl J Med. 2020 May 7;382(19):1800-1810. **6.** Zeiser R, Polverelli N, et al. N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):228-238. **7.** https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194123&tab=prices. **8.** Penack O. et al.; Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendationsof the European Society for Blood and Marrow Transplantation; Lancet Haematol. 2020 Feb;7(2): e157-e167. **9.** https://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni.
* SR - streroid resistent

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**

CZ2403146470/03/2024

cích účinků a dostupnost preparátu (nutné schválení revizním lékařem na paragraf 16). Hematologická toxicita je prezentována především anémií (60 %) a trombocytopenií (25 %), ale je zpravidla dobře zvládnutelná úpravou dávky. Nejčastější nehematologickou toxicitu zahrnuje přibývání na váze (20 %), závratě (19 %) a bolesti hlavy (18 %). Závažnější nehematologickou toxicitu představuje zhoršení imunitních funkcí se zvýšeným rizikem nových infekcí nebo reaktivací latentních infekcí. Před zahájením léčby ruxolitinibem je důležité se zaměřit na anamnézu prodělaných hepatitid a herpetických infekcí, eventuálně tuberkulózy. Dalším možným nežádoucím účinkem je výskyt nemelanomových kožních nádorů, na které by pacienti měli být rutinně vyšetřováni při výskytu podezřelé kožní léze. Riziko rozvoje dalších sekundárních malignit při léčbě ruxolitinibem nebylo potvrzeno.

Zkušenosti s léčbou ruxolinitibem u polycythemia vera na našem pracovišti máme u osmi pacientů, kdy ve čtyřech případech se jedná o léčbu druhé linie po selhání léčby hydroxyureou, ve třech případech se jedná o léčbu druhé linie při intoleranci interferonu a u jedné pacientky léčba představuje již čtvrtou linii léčby. Léčebný efekt u všech pacientů je velmi dobrý, nikdo z pacientů již nevyžaduje provedení venepunkcí. Kromě přibývání na hmotnosti u jedné pacientky jsme nezaznamenali žádný závažný nežádoucí účinek a léčba nemusela být ukončena. Naše zkušenosti potvrdily výborný efekt ruxolitinibu na snížení symptomů choroby (noční pocení, svědění kůže). Ani v jednom případě jsme dosud nezaznamenali trombotickou či krvácivou komplikaci.

Závěr

U pacientů s polycythemia vera vysokého rizika má léčba ruxolitinibem své místo podle SPC jako léčba ve druhé linii po předchozí léčbě hydroxyureou, ale v určitých případech tento preparát volíme při toxicitě léčby interferonem. Publikované studie zatím neprokázaly při léčbě ruxolitinibem lepší celkové přežití, ale výhody léčby v nižším výskytu přežití bez progrese byly již prokázány. Neméně důležitý je rovněž efekt ruxolitinibu na molekulární úrovni, příznivý efekt na snížení symptomů a zmenšení velikosti sleziny (3, 4, 8).

LITERATURA

1. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023;98(9):1465-1487. doi: 10.1002/ajh.27002.
2. Guglielmelli P, Vannucchi AM. Current management strategies for polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood Rev. 2020;42:100714. doi: 10.1016/j.blre.2020.100714.
3. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1477.
4. JAKAVI SPC. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120823123254/anx_123254_cs.pdf.
5. Harrison CN, Kiladjian JJ, Palandri F, et al. Ruxolitinib Treatment in Polycythemia Vera Results in Reduction in JAK2 Allele Burden in Addition to Improvement in Hematocrit Control and Symptom Burden. ASH 2023, abstract 4553.
6. Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, et al. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. J Clin Oncol. 2023;41(19):3534-3544. doi: 10.1200/JCO.22.01935.
7. Koschmieder S, Isfort S, Lino L, et al. Firstline Treatment with Ruxolitinib Versus Best Available Therapy in Patients with Polycythemia Vera: Pre-Specified Interim Analysis of the Randomized Phase 2b Ruxobeat Clinical Trial of the German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms (GSG-MPN), ASH 2023, abstract 619.
8. Duminuco A, Harrington P, Harrison C, et al. Polycythemia Vera: Barriers to and Strategies for Optimal Management. Blood Lymphat Cancer. 2023;13:77-90. doi: 10.2147/BLCTT.S409443.

VĚRNÝM ČTENÁŘŮM



SUPPLEMENTUM

Jak efektivně využít venetoklax v léčbě CLL?

Péče o kůži onkologických pacientů

Linda Vavříková, Kateřina Libigerová, Renáta Kopová
Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci
Klinika chorob kožní a pohlavních, Fakultní nemocnice Olomouc

Kůže je největší orgán lidského těla a je významným indikátorem interních chorob. Projevy na kůži a sliznicích mohou být prvními příznaky závažných interních onemocnění. Díky vývoji moderní cílené terapie se v posledních letech setkáváme se vzrůstajícím počtem přeživších pacientů. Péče o kůži onkologických pacientů si tedy zaslouží zvláštní péči. Kožní změny u onkologických pacientů jsou velmi rozmanité. V našem článku se budeme věnovat především nežádoucím účinkům onkologické terapie a péči o kůži.

Klíčová slova: onkologická terapie, nežádoucí účinky, prevence, léčba.

Skin care in oncology patients

Skin is the biggest organ that indicates internal diseases. Skin and mucous membrane manifestations can be initial symptoms during serious internal diseases. The number of patients living with cancer has increased, and this is the reason, why the skin deserves specific attention. Dermatologic symptoms are very different. We focus on adverse effects during cancer treatment and skin care.

Key words: cancer treatment, adverse effects, prevention, therapy.

Úvod

Kůže je největší orgán lidského těla a je významným indikátorem interních chorob. Projevy na kůži a sliznicích mohou být prvními příznaky i velmi závažných interních onemocnění (1). U onkologických pacientů se můžeme setkat s mnoha typy projevů na kůži. Můžeme se setkat se vznikem dalšího maligního primárně kožního nádoru, se vznikem kožních a podkožních metastáz a lymfadenopatie, paraneoplastickými syndromy a komplikacemi souvisejícími s onkologickou terapií (2).

U hematologických onemocnění se setkáváme se specifickými kožními projevy, které mají v histologickém obraze změny charakteristické pro určitý hemoblastom a nespecifickými kožními změnami, kde převládá zánětlivé postižení a klinický obraz je různorodý. Maligní nádory kteréhokoliv systému mohou ovlinit kůži i jiným způsobem než přímým metastazováním, jejich mechanismy nejsou zcela jasné. U obligátních paraneoplastických syndromů je velká pravděpodobnost vzniku tumoru (u některých dosahuje téměř 100 %), např. acantosis nigricans maligna, erythema gyratum repens, hypertrichosis lanuginosa acquisita atd., při fakultativních se tumor vyskytne zřídka – např. herpes zoster generalisatus, erytrodermie (Obr. 1), hyperpigmentace (1). Díky vzrůstajícímu počtu přeživších pacientů a novým možnostem cílené protinádorové terapie mají nežádoucí účinky onkologické terapie zvyšující se tendenci.

V dnešní době jsou možnosti onkologické terapie velmi široké. Zahrnují chirurgickou terapii, radioterapii, transplantaci, klasickou chemoterapii, cílenou terapii, imunoterapii a hormonální léčbu.

Radioterapie

Přibližně 50 % onkologických pacientů podstupuje radioterapii. Rozvoj radiačních změn na kůži je velice častým projevem u ozařovaných pacientů, vyskytuje se s různou intenzitou přibližně u 95 % pacientů (3, 4). Negativní vliv na kůži se může projevit

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(2):125-129**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.023**
Článek přijat redakcí: 31. 1. 2024
Článek přijat k tisku: 11. 3. 2024

MUDr. Linda Vavříková
linda.vavrikova@fnol.cz

jako akutní radiodermatitida nebo chronická radiodermatitida, často s letitým zpožděním. Projevy jsou závislé na dávce, lokalitě, ozařovaném objemu (4).

Mezi nejčastější příznaky radiační dermatitidy patří svědění a pálení kůže, bolest, deskvamace, otoky, sekundární infekce. Projevy jsou doprovázené fyzickým a psychickým diskomfortem.

Závažnost radiační dermatitidy se posuzuje podle škály CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (Tab. 1) nebo podle stupnice RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Researsch and Treatment Cancer) (Tab. 2) (4).

Akutní radiodermatitida se projevuje do 90 dnů od zahájení terapie. Časný erytém se může objevit již 3. den po zahájení terapie, nejčastěji během 1.–3. týdne, během 2.–4. týdne se rozvíjí trvalejší erytém, kůže je suchá, šupinatá, subjektivně je přítomno svědění, pálení a bolestivost kůže. Po více než 90 dnech se vyskytují chronické kožní reakce – teleangiektázie, atrofie epidermis, hyperpigmentace, depigmentace, fibróza, otoky nebo lymfedém, případně ulcerace (Obr. 2). Velmi pozdním následkem mohou být keratózy, spinocelulární karcinom a jiné malignity (4).

Před zahájením radioterapie by měla proběhnout identifikace míry rizika rozvoje dermatitidy na základě vnějších a vnitřních faktorů. Mezi vnější rizikové faktory patří denní a celková dávka záření na kůži, rozsah a lokalita ozařované oblasti, použití bolusu pro zvýšení povrchové dávky záření, léky s radiosenzibilizačním účinkem (konkomitantní chemoterapie), mechanické dráždění, UV záření. Mezi vnitřní faktory řadíme věk (dětská pokožka), etnický původ s omezenou pigmentací, fototyp I a II dle Fitzpatrika, velikost prsou při ozařování této oblasti, kožní záhyby v ozařované oblasti, hormonální stav, výživový stav (malnutrice, obezita), komorbidity (diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění, obezita, onemocnění pojiva, imunosuprese), předchozí poškození a onemocnění kůže, infekce (4, 5).

Pro prevenci radiační dermatitidy je nutná pečlivá péče o pokožku během radioterapie. Vhodnou péči je třeba dodržovat v průběhu radioterapie až do plného zhojení kožního postižení. Doporučuje se nosit volný oděv z bavlny nebo měkkého přírodního materiálu v místě kontaktu s ozařovanou oblastí, eliminovat ostré švy, krajky, spony. Při ozařování v oblasti krku není vhodné nosit košile s límečkem, řetízky nebo náhrdelníky. K holení by se neměly používat žiletky ani holící strojky, protože drobná poranění zvyšují riziko infekce. Leukoplast může způsobit chemické i mechanické podráždění. Pacienti by se měli vyvarovat slunečnímu záření, při pobytu venku je nutné používat přípravky s vysokým ochranným faktorem SPF 50, vhodné je umývání se vlažnou vodou, naopak se nedoporučuje saunování a plavání v přírodních tocích a bazénech (4, 5). Doporučuje se šetrné mytí, mýdlo s neutrálním pH, při sušení ručníkem je třeba zabránit mechanickému dráždění pokožky, použití kosmetiky bez parfemace a konzervačních látek. Emoliencia se neaplikují před radioterapií, či bezprostředně po ní, ale až v odstupu 2 hodin. Při vyhodnocení vysokého rizika rozvoje radiační dermatitidy je vhodné preventivně aplikovat silikonová krytí (Mepilex Lite, Mepitel Film) nebo voděodolné bariérové filmy ve formě spreje (Cavilon sprej, Secura sprej), následně (nejdříve 2 hodiny po ozáření) obklady nedráždivým oplachovým roztokem (Prontosan, Dermacyn, Actimaris sensitiv, Octenisept) a ošetření vhodným hydratačním prostředkem. V terapii radiační dermatitidy jsou doporučovány zásady vlhkého hojení. Vhodné je používání extern bez konzervantů a parfémů, iritačních a alergizujících látek. Nevhodné je používání olejů, vazelíny

Tab. 1. *Obecná charakteristika gradingu nežádoucích účinků protinádorové léčby dle CTCAE v 5,0*

Grade 1	mírné; bez symptomů; bez nutnosti intervence
Grade 2	střední; s mírnými symptomy; nutnost minimální intervence; limitující instrumentální ADL
Grade 3	vážné; nutnost hospitalizace; limitující personální ADL
Grade 4	život ohrožující; nutná urgentní intervence
Grade 5	smrt

ADL – Activities of Daily Living, aktivity denního života

Tab. 2. *Kožní reakce podle RTOG a cíle léčby*

Stupeň	Kožní reakce	Cíle léčby
RTOG 0	žádná viditelná změna na kůži	udržování integrity a hydratace pokožky
RTOG 1	mírný erytém, mírné napětí kůže, svědění	udržování integrity a hydratace pokožky, léčba svědění kůže, snižování bolesti a nepohodlí
RTOG 2	výrazný erytém, suchá deskvamace, svědění, bolest	udržování integrity a hydratace pokožky, léčba svědění kůže, snižování bolesti a nepohodlí
RTOG 2,5	vlhká deskvamace, žlutý/světle zelený exsudát, bolest s otokem	snižování rizika komplikací dalšího traumatu a infekce, snižování bolesti a nepohodlí
RTOG 3	souvislá (konfluentní) vlhká deskvamace, žlutý/světle zelený exsudát, bolest s otokem	snižování rizika komplikací dalšího traumatu a infekce, snižování bolesti a nepohodlí
RTOG 4	vředy, krvácení, nekróza	léčba ran, snižování bolesti a nepohodlí

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

Obr. 1. *Erytrodermie*



Obr. 2. *Postradiační ulcerace*



Vše pro suchou kůži

BEZ PARABENŮ A PARFEMACE

PROKÁZANÁ ÚČINNOST U SUCHÉ KŮŽE

u 90 %
pacientů zmírňuje pocit suchosti a pnutí*



ilustrační foto

CZ PFDC 11/2023 DEX 038

DEXERYL®

DERMATOLOGICAL EXPERTISE

Jedinečné složení, které hydratuje a obnovuje kožní bariéru.

Pro suchou nebo atopickou kůži.

HYDRATAČNÍ DVOJÍ ÚČINEK OBNOVUJÍCÍ

MADE IN FRANCE

Dexeryl® zvláčňující krém je zdravotnický prostředek.
Seznamte se s Návodem k použití a s informacemi o bezpečném užívání prostředku.
Certifikát vydala notifikovaná osoba číslo 0459

* Test spokojenosti provedený u 83 pacientů, s mírou spokojenosti ≥ 5

Pierre Fabre

SERVIS 24H/7D:
+ 420286004111, info.cz@pierre-fabre.com
Pierre Fabre Dermo-Cosmetique Tchequie,s.r.o., Kolbenova 1021/9, 190 00 Praha 9, Česká republika

www.suchakuze.cz

a sádla pro okluzivní efekt. Kortikosteroidy pomáhají oddálit svým protizánětlivým účinkem čas nástupu závažných kožních reakcí a snížit výskyt těžké radiační dermatitidy. Nevhodné jsou preparáty s obsahem stříbra, které je obsaženo v iontové formě a hrozí jeho interakce s částicemi záření (4, 5).

Chemoterapie

Nežádoucí účinky chemoterapie se objevují v průběhu léčby a jejich následky můžeme pozorovat na nepostižených orgánech. Nežádoucí účinky se vyskytují přibližně u 38 % pacientů léčených chemoterapií (7). Kožní nežádoucí účinky patří k nejčastějším nežádoucím účinkům v průběhu léčby, jsou široce známé a mají velký dopad na psychiku pacienta. Mezi nejčastěji pozorované nežádoucí účinky patří anagenní efluvium. K výpadku vlasů dochází velmi časně po zahájení terapie, již po prvním cyklu léčby, kdy je přerušen vlasový cyklus v anagenní růstové fázi. Léky způsobující alopecii jsou methotrexát, cyklofosfamid, 6-merkaptopurin a doxorubicin (8). Během několika měsíců po ukončení terapie dochází k reiniciaci růstu vlasů, jejichž kvalita může být změněná (2). Mezi další časté nežádoucí účinky chemoterapie patří přesušení kůže (xeróza). Postižení nehtů se projevuje až po několika týdnech od podání prvního cyklu chemoterapie, více bývají postiženy nehty rukou než nohou. Dochází k postižení nehtové matrix s přechodným zpomalením růstu nehtu, tvoří se příčné rýhy na nehtové ploténce (Beauovy linie), zhoršuje se kvalita nehtů, které jsou více lomivé a může dojít i k jejich odlučování od nehtového lůžka. K úpravě dochází s delší latencí po ukončení terapie. Dále se setkáváme s pruritem. Specifickým nežádoucím účinkem je hand-foot syndrom, který je charakterizován pálivými a svědivými erytémy na rukou a nohou, tvorbou hyperkeratóz, ragád či bul. Reakce extravazace je specifická komplikace při intravenózní aplikaci chemoterapeutika, kdy dojde k úniku látky mimo cévu. Podle destruktivního potenciálu na okolí tkáň se léčiva dělí na vezikanty, iritanty a nonvezikanty. Vezikanty způsobují puchýře a nekrózu tkáně, příkladem těchto chemoterapeutik jsou například antracykliny, vinca alkaloidy, taxany. Iritanty způsobí edém a bolestivost, příkladem je 5-fluorouracil, cisplatina. Non vezikanty nezpůsobí klinicky závažné postižení (bleomycin, cyklofosfamid, metotrexát). Z dalších nežádoucích účinků se můžeme setkat s prurigo nodularis, ichtyózou, tromboflebitidou (2, 6).

K prevenci kožní toxicity je vhodné začít s adekvátní péčí o kůži již před zahájením protinádorové terapie. Důležitá je bezvadná hygiena, fotoprotekce a aplikace emoliencií. Používaná dermokosmetika by měla být bezpečná, efektní, bez parfemace, s minimem senzibilizujících a iritačních látek, pH přípravků by mělo být blízké fyziologickému. Kosmetika by měla být příjemná a jednoduše aplikovatelná. Používání emoliencií pomáhá zvyšovat kožní elasticitu, udržovat homeostázu a kontrolovat transepidermální ztráty vody (7).

Cílená terapie

Cílená terapie působí na molekulární úrovni a je tedy teoreticky více efektivní a méně škodlivá pro normální buňky lidského těla než klasická chemoterapie. Léčba je využívána u hematologických malignit, solidních tumorů hlavy a krku, prsou, plic, jater, ledvin, kolorekta a v terapii maligního melanomu. Příklady cílené terapie jsou BRAF inhibitory (dabrafenib a vemurafenib), MEK inhibitory (trametinib a cobimetinib), Brc-abl inhibitory (imatinib, dasatinib, nilotinib), multikinázové inhibitory (sorafenib, sunitinib) a EGFR inhibitory (erlotinib, cetuximab, panitumumab) (7).

Multikinázové receptory mohou způsobit hand-foot syndrom, charakteristický tenkými hyperkeratotickými lézemi s přítomností puchýřů nebo bez nich, s okolním erytémem a ztluštěním kůže. Bolestivé léze jsou výraznější na místech se zvýšeným tlakem a třením. Vznikají většinou 2.–24. den od zahájení terapie, začínají šupením, otokem, zarudnutím, suchostí, olupováním. V prevenci se doporučuje omezení traumatických aktivit a iritancií, vhodná je aplikace extern s 10% ureou, nošení ortopedické obuvi. K redukci hyperkeratóz využijeme keratolytika, silné kortikosteroidy (2, 7).

EGFR inhibitory, stejně jako MEK inhibitory, způsobují akneiformní/papulopustulární erupci v seboroické lokalitě na hlavě, v obličeji a na horní části trupu. Objevuje se u 45–100 % pacientů. Folikulárně vázané papuly a pustuly mohou být na povrchu pokryty krustami, nejsou přítomny komedony. Objevují se 8.–10. den terapie, s úpravou během 8–10. týdne po ukončení protinádorové terapie. Subjektivně jsou projevy citlivé, pálí a píchají. Přítomnost akneiformní erupce značí pozitivní prognostický faktor onkologické terapie. U pacientů s vysokým rizikem se profylakticky podávají perorální tetracykliny po dobu 6–8 týdnů, slabé nebo středně potentní zevní nebo celkové kortikosteroidy, případně nízká dávka isotretinoinu. V případě superinfekce podáváme celkově ATB na základě kultivačního vyšetření (6, 7, 9).

BRAF inhibitory způsobují proliferaci keratinocytů, epidermální neoplazie, zahrnující benigní léze (virové veruky, verukózní keratózy) a maligní léze (keratoakantom, spinocelulární karcinom) a mohou se objevit již týden po zahájení terapie, ale průměrně během 6–12 týdnů i v průběhu jednoho roku. V prevenci vzniku virových bradavic a verukózních keratóz se mohou využít systémové retinoidy, v terapii keratolytická externa, 5-fluorouracil, imiquimod nebo destruktivní metody. V případě spinocelulárního karcinomu a keratoaktantomu je nutné dermatologické follow-up, při jednotlivých lézích je na místě terapie chirurgická, u mnohočetných projevů můžeme využít topický 5-fluorouracil (Obr. 3a–d), systémové retinoidy nebo fotodynamickou terapii (6, 7).

Imunoterapie

Imunoterapie aktivuje mechanismy imunitního systému hostitele. Monoklonální protilátky inhibují regulační molekuly inhibující aktivaci T-lymfocytů. Příkladem jsou látky anti-CTLA 4-ipilimumab), anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab), anti PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) nebo kombinace (ipilimumab a nivolumab). Kožní toxicita se může projevit v průběhu terapie, většinou během prvních týdnů po zahájení léčby, ale i po vysazení terapie. Může výrazně zasahovat do denních aktivit pacienta, ovliňovat psychiku a sebehodnocení pacienta. Nejčastěji pozorované kožní imunitně zprostředkované reakce jsou exantém, pruritus a vitiligo (Obr. 4). Tyto známky jsou považovány za dobrý prognostický faktor celkové odpovědi organismu na terapii.

Obr. 3. *a) Pacient s aktinickými keratózami před zahájením terapie 5-fluorouracilem; b, c) Pacient v průběhu terapie 5-fluorouracilem; d) Pacient po terapii 5-fluorouracilem*



Mezi méně časté nežádoucí účinky řadíme vaskulitidu, sarkoidózu, panikulitidu (Obr. 5), DRESS syndrom, Stevens-Johnsonův syndrom a TEN (2, 6, 7).

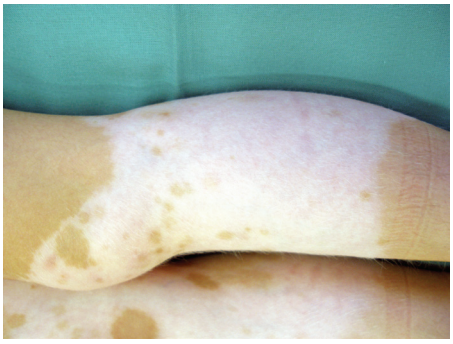
Hormonální terapie

Hormonální terapie je často podávaná pacientkám s karcinomem prsu. Jedná se o inhibitory aromatázy (anastrozol, exemestan, letrozol) a selektivní modulátory estrogenového receptoru (tamoxifen – antagonista estrogenu). Léky mohou způsobit reverzibilní alopecii, flush, vaginální suchost a atrofii. Dyspareunie a sekundární vaginismus jsou časté nežádoucí účinky selektivních modulátorů estrogenového receptoru (7).

Závěr

Vzhledem k tomu, že kožní nežádoucí účinky mají významný vliv na kvalitu života pacienta, je role dermatologa v mezioborové spolupráci přínosná a včasná adekvátní dermatologická terapie umožní pokračování onkologické léčby bez jejího přerušení.

Obr. 4. *Vitiligo*



Obr. 5. *Panikulitida*



LITERATURA

1. Viktorinová M, Ditrichová D. Kožní projevy interních chorob. Interní med. praxi. 2005(5):242-249.
2. Důra M. Kožní komplikace u onkologických pacientů. Onkologie. 2021;15(1):25-29.
3. Sauder MB, Addona M, Andriessen A, et al. The Role of Skin Care in Oncology Patients. Skin Therapy Letter. 2020;1-12.
4. Cvek J, Vokurka S, Hajnová Fakusová E, et al. Doporučení pro preventivní a léčebnou péči o kůži pacientů podstupujících radioterapii. Klin Onkol. 2021;34(6):481-487.
5. Krupová L, Cvek J. Péče o kůži u pacientů podstupujících radioterapii. Med. praxi. 2022;19(5):358-361.
6. Huynh Dagher S, Blom A, Chabanol H, et al. Cutaneous toxicities from targeted therapies used in oncology: Literature review of clinical presentation and management. International Journal of Womens´s Dermatology. 2021;7:615-624.
7. Sauder MB, Addona M, Andriessen A, et al. The Role of Skin Care in Oncology Patients. Skin Therapy Letter. 2020;1-12.
8. Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence. 6th edition Missouri: Elsevier; 2022.
9. Holubec L, Říčař J, Pizinger K, et al. Léčba kožní toxicity u nemocné s metastazujícím kolorektálním karcinomem léčené cetuximabem – klinická kazuistika. Onkologie. 2012; 6(5):279-281.

Onkologie
www.onkologiecs.cz

Hepatocelulární karcinom – systémová léčba v roce 2024

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

Možnosti léčby hepatocelulárního karcinomu po letech stagnace od zavedení sorafenibu se zejména v posledních letech výrazně rozšiřují. V současnosti máme několik možností volby léčby v 1. linii (sorafenib, lenvatinib, atezolizumab + bevacizumab, tremelimumab + durvalumab) a rovněž více možností v léčbě ve 2. linii (regorafenib, kabozantinib, ramucirumab, pembrolizumab). Čím dál více do léčby pacientů s hepatocelulárním karcinomem promlouvá imunoterapie. Tento článek má za cíl podat přehled současných možností léčby tohoto onemocnění se zaměřením na léčbu pokročilých stadií v 1. a 2. linii systémové léčby.

Klíčová slova: hepatocelulární karcinom, cílená léčba, imunoterapie.

Hepatocellular carcinoma – systemic treatment in 2024

After years of stagnation since the introduction of sorafenib, the treatment options for hepatocellular carcinoma have expanded significantly, especially in recent years. There are now several first-line treatment options (sorafenib, lenvatinib, atezolizumab + bevacizumab, tremelimumab + durvalumab) as well as more options in second-line treatment (regorafenib, cabozantinib, ramucirumab, pembrolizumab). Immunotherapy is increasingly making its way into the treatment of patients with hepatocellular carcinoma. This article aims to provide an overview of the current treatment options for this disease with a focus on the treatment of advanced stages in first and second line systemic therapy.

Key words: hepatocellular carcinoma, targeted therapy, immunotherapy.

Úvod

Primární nádory jater jsou šestou nejčastější malignitou a na třetí příčce ve vztahu k úmrtí na nádorové onemocnění celosvětově. 80–90 % primárních nádorů jater tvoří hepatocelulární karcinom (HCC) (1). HCC je onemocnění s globálně rostoucí incidencí. Nicméně incidence a etiologie HCC se v jednotlivých oblastech výrazně liší. Nejvyšší incidence onemocnění je v Africe a Asii, kde kopíruje vysoký výskyt infekcí virem hepatitidy B a C v těchto regionech. Etiologie HCC je v Evropě částečně odlišná. Vzhledem k nárůstu obezity a diabetu II. typu dochází současně k růstu incidence non-alkoholické steatózy jater a non-alkoholické steatohepatitidy, které mohou vést k fibróze a cirhóze, a konečně až k HCC. Předpokládá se, že právě tyto příčiny budou v blízké budoucnosti dominovat jako etiologie HCC v určitých oblastech (2). Z dalších rizikových faktorů lze zmínit expozici aflatoxinu. Jedná se o onemocnění, které je častější u mužů a riziko stoupá s věkem. Vzhledem ke známým rizikovým faktorům je možno cíleně zavádět opatření (očkování proti HBV, časná léčba infekce HBV a HCV antivirotiky) a doporučení (omezení spotřeby alkoholu, opatření směřující k redukci hmotnosti a další režimová opatření), která mají za cíl snížit riziko vzniku HCC u rizikové populace.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(2):130-136**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.024**
Článek přijat redakcí: 29. 2. 2024
Článek přijat k tisku: 21. 3. 2024

MUDr. Marián Liberko
marian.liberko@fnkv.cz

HCC je onemocnění, u kterého je prognóza pacientů ovlivněna jednak samotným nádorem (jeho rozsahem), jednak stavem reziduálního jaterního parenchymu, na podkladě kterého HCC vzniká. Tyto parametry jsou součástí Barcelonské klasifikace (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer staging systém):

a) vlastnosti nádoru: velikost nádoru, přítomnost multifokálního onemocnění, počet ložisek, invaze vena portae, extrahepatální postižení;
b) funkční stav jaterního parenchymu: Child-Pugh skóre, ALBI skóre;
c) výkonnostní stav pacienta: performance status (3).

Naše léčebné možnosti pro pacienty s HCC byly dlouho omezené na sorafenib. Nicméně zejména v posledních letech jsme svědky výrazného rozšíření možností léčby na základě pozitivních výsledků publikovaných studií s tyrozinkinázovými inhibitory, imunoterapií a anti-VEGF preparáty. Cílem tohoto článku je podat přehled aktuálních možností léčby v 1. a 2. linii pokročilého HCC.

První linie léčby HCC

Sorafenib

Již od roku 2007 máme pro pacienty s pokročilým HCC k dispozici sorafenib. Benefit sorafenibu byl prokázán v rámci studie SHARP, která definovala sorafenib jako lék volby pro pacienty s tímto onemocněním. Studie randomizovala 602 pacientů s Child-Pugh A, PS < 2 WHO, bez předchozí léčby a pravděpodobnosti přežití > 12 týdnů k rameni se sorafenibem (n = 299) a k placebu (n = 303). Primárním cílem studie bylo celkové přežití (OS) a doba do symptomatické progrese. Sekundární cíle byly: doba do progrese (TTP), kontrola onemocnění (DCR) a bezpečnost. Primární cíl studie byl dosažen, v rameni se sorafenibem bylo OS 10,7 měsíce vs. 7,9 měsíce v rameni s placebem (HR 0,69, p = 0,00058). TTP byl signifikantně delší v rameni se sorafenibem (5,5 měsíce vs. 2,8 měsíce, HR 0,58, p = 0,000007) (4). Krátce po publikování výsledků této studie byla iniciována studie ASIA-Pacific, která měla za cíl prokázat benefit sorafenibu v populaci HCC pacientů s částečně odlišným etiologickým pozadím. Ve studii bylo randomizováno 226 pacientů v poměru 2 : 1 (sorafenib: n = 150, placebo: n = 76). I tato studie prokázala superioritu sorafenibu v parametru OS (6,2 měsíce vs. 4,2 měsíce, HR 0,68, p = 0,014) a TTP (2,8 měsíce vs. 1,4 měsíce, HR 0,57, p = 0,0005) (5). Studie SHARP a ASIA-Pacific nelze pochopitelně přímo srovnávat vzhledem k odlišnému dizajnu a skladbě pacientů. Nicméně numericky byly hodnoty OS a TTP ve studii ASIA-Pacific nižší než v registrační studii SHARP. HR pro OS bylo ale podobné (0,69 – SHARP a 0,68 – ASIA-Pacific), což ukazuje benefit sorafenibu v obou studiích u odlišných populací. Navíc ve studii ASIA-Pacific mělo více pacientu extrahepatální onemocnění, větší nález jaterního postižení, horší výkonnostní stav a vyšší hodnoty AFP ve srovnání se studií SHARP.

Lenvatinib

Po uvedení sorafenibu do klinické praxe a řadě negativních studií byly v roce 2018 publikovány výsledky studie REFLECT, randomizované non-inferiorní studie fáze III, která na souboru 954 pacientů s neresekabilním HCC, bez předchozí léčby, s Child-Pugh A a BCLC stadiem B nebo C, PS 0–1 WHO srovnávala sorafenib vůči lenvatinibu (multikinázový inhibitor VEGFR-1, 2, 3, FGFR 1–4, PDGFR-alfa, KIT, RET). Primárním cílem bylo OS, sekundární cíle byly PFS, TTP, ORR, kvalita života. Primární cíl (non-inferiorita lenvatinibu) byl dosažen. OS pro lenvatinib byl 13,6 měsíce vs. 12,3 měsíce pro sorafenib (HR 0,92). Numericky delší přežívání pacientů v rameni se sorafenibem ve srovnání s OS v rámci registrační studie je vysvětlováno jednak vyšším procentem pacientů s následnou léčbou v případě progrese, a jednak lepší podpůrnou léčbou a managementem nežádoucích účinků v rámci studie REFLECT. V řadě parametrů byl ale lenvatinib superiorní: PFS 7,4 měsíce vs. 3,7 měsíce (HR 0,66, p < 0,0001), ORR 24,1 % vs. 9,2 % (OR 3,13, p < 0,0001), mTTP 8,9 měsíce vs. 3,7 měsíce (HR 0,63, p < 0,0001). Profil toxicity byl rovněž ve prospěch lenvatinibu (6). Vzhledem k vysokému ORR pacientů na lenvatinibu byla na ASCO GI 2019 formou abstraktu publikována data OS respondérů (CR a PR) vs. non-respondérů (SD, PD, neznámo) v rameni s lenvatinibem. Dle očekávání byl OS respondérů výrazně delší; 22,4 měsíce vs. 11,4 měsíce u non-respondérů (HR 0,61, p < 001) (7). Lenvatinib tak představuje alternativu sorafenibu a vzhledem k řadě superiorních parametrů, a konečně i profilu toxicity ve srovnání se sorafenibem, je preferovanou volbou v případě tyrozinkinázových inhibitorů.

Atezolizumab + bevacizumab

Léčba pacientů s pokročilým HCC byla dlouho omezena na monoterapii multikinázovými inhibitory (sorafenib, lenvatinib). V souvislosti s přelomovými výsledky imunoterapie v řadě malignit byla tato strategie testována i u pacientů s HCC. Obecně platí, že HCC je tzv. imunitně chladný nádor, u kterého je samotná imunoterapie spojena s omezeným benefitem. Nicméně na základě preklinických studií je známo, že anti-VEGF preparáty mohou modulovat VEGF-mediovanou imunosupresi v rámci nádoru a jeho mikroprostředí a současně zlepšovat infiltraci nádoru T-lymfocyty (8–11). Slibné signály kombinace imunoterapie (atezolizumab) a anti-VEGF preparátů (bevacizumab) byly publikovány již v rámci studie fáze Ib, kdy tato kombinace u nepředléčených pacientů s neresekabilním HCC vedla k ORR 36 % a PFS byl 7 měsíců (12).

Tyto pozitivní výsledky vedly k iniciaci studie fáze III, IMbrave 150, která znamenala průlom v léčbě pacientů s HCC ve smyslu výrazného prodloužení OS. Jednalo se o první studii, která na velké populaci pacientů prokázala synergický efekt imunoterapie a anti-VEGF. V této studii bylo randomizováno 501 pacientů s lokálně pokročilým, nebo metastatickým a/nebo neresekabilním HCC bez předchozí léčby v poměru 2 : 1 k atezolizumabu 1 200 mg q3w + bevacizumabu 15 mg/kg q3w vs. k sorafenibu ve standardním dávkování. Primárním cílem bylo OS. Již v primární analýze byl jasný benefit kombinace proti sorafenibu (13). Tento benefit se potvrdil i v updatované analýze, kdy PFS byl 6,9 měsíce v experimentálním rameni vs. 4,3 měsíce v rameni se sorafenibem (HR 0,65, p = 0,0001). Navíc kombinace vedla k rychlému nástupu účinku, co se projevilo časnou separací křivek PFS již v období 1–2 měsíce od zahájení terapie. Updatované výsledky OS potvrdily trvající benefit kombinace, OS 19,2 měsíce vs. 13,4 měsíce (HR 0,66, p = 0,0009). Kombinace také vedla k vyšší míře ORR, 29,8 % vs. 11,3 %, p < 0,0001) a 8 % pacientů v experimentálním rameni dosáhlo CR. Profil toxicity byl v obou

ramenech ve shodě se známými nežádoucími účinky jednotlivých léčiv. Byl ve prospěch kombinace, což se promítlo i do lepší kvality života pacientů v experimentálním rameni (TTD 11,2 měsíce vs. 3,6 měsíce, HR 0,63) (14).

Durvalumab + tremelimumab

Kombinace durvalumabu + tremelimumabu je další možností léčby pacientů s pokročilým, neresekabilním HCC v rámci první linie léčby. Slibné výsledky této kombinace byly prezentovány již v rámci studie fáze I/II, Study 22, kde byli zařazeni pacienti, kteří progredovali, netolerovali nebo odmítli sorafenib. V různých fázích/kohortách této studie bylo randomizováno celkem 332 pacientů do jednoho ze 4 ramen: tremelimumab 300 mg + durvalumab (T300 + D), n = 75; durvalumab, n = 104; tremelimumab, n = 69; tremelimumab 75 mg + durvalumab (T75 + D), n = 84. Všechna ramena prokázala slibnou aktivitu. Vzhledem k dosaženým výsledkům a příznivému poměru benefit/risk byl jako režim do další fáze zvolen režim T300 + D s OS 18,73 měsíců, 18měsíčním OS 52 % a ORR 24 %. Již jedna dávka T300 byla schopna navodit expanzi CD8+ T-lymfocytů, kterých aktivita byla dále stimulována aplikací durvalumabu (15).

I v tomto případě byl pozitivní signál kombinace imunoterapeutik testován v rámci studie fáze III, HIMALAYA, a to kombinace T300 + D vs. sorafenib a současně non-inferiorita durvalumabu vs. sorafenib. Celkem bylo zařazeno 1 171 pacientů do jednoho ze 3 ramen: T300 + D, n = 393; durvalumab, n = 389; sorafenib, n = 389. Studie dosáhla primárního cíle, zlepšení OS pro režim T300 + D, kdy OS byl 16,43 měsíce vs. 13,77 měsíce pro sorafenib, HR 0,78, p = 0,0035. Současně byla prokázána non-inferiorita durvalumabu vs. sorafenib, OS 16,56 měsíce vs. 13,77 měsíce, HR 0,86 (hranice non-inferiority 1,08). Ve studii nebyl pozorován rozdíl v parametru PFS mezi rameny, což je ale ve studiích s imunoterapií časté. Pozoruhodné ale je, že kombinovaný režim vedl k dlouhotrvajícím odpovědím, 36měsíční OS byl 30,7 %. Duální imunoterapie dosáhla ORR 20,1 % vs. 17 % monoterapie durvalumabem vs. 5,1 % v případě sorafenibu. Duální imunoterapie rovněž vedla k největší délce trvání odpovědi a 3,1 % pacientů dosáhlo CR. Toxicita kombinovaného režimu byla v souladu s již známým profilem toxicity kombinace anti-CTLA4 a anti-PD1 protilátek (16). Nedávno byly publikovány již výsledky 4letého OS studie HIMALAYA, OS byl 25,2 % pro T300 + D. Benefit byl prokázán bez ohledu na specifickou podskupinu pacientů a dle očekávání byl lepší u pacientů, u kterých byla pozorována odpověď na léčbu. Ani při delším sledování nebyly identifikovány nové nežádoucí účinky kombinace. Navíc T300 + D režim byl spojen s nižším výskytem G3 nežádoucích účinků spojených s léčbou ve srovnání se sorafenibem (25,8 % vs. 36,9 %) (17).

I v případě studií IMbrave 150 a HIMALAYA nelze výsledky přímo srovnávat vzhledem k řadě odlišností v dizajnu, zařazených pacientech, léčbě v experimentálním rameni (duální imunoterapie vs. imunoterapie + anti-VEGF). Na základě publikovaných výsledků obou studií se zdá, že kombinace imunoterapie + anti-VEGF je spojena s vyšší mírou ORR (29,8 % vs. 20,1 %), CR (8 % vs. 3,1 %) a rychlejším nástupem účinku (signifikantní rozdíl v PFS v IMbrave 150 vs. bez rozdílu v PFS v HIMALAYA). Rychlejší nástup účinku v IMbrave 150 se projevil i časnější separací křivek OS, který byl ve studii HIMALAYA patrný až po 9 měsících. Na druhou stranu ale máme k dispozici data, která dokazují dlouhotrvající benefit duální imunoterapie, kdy 4 roky přežívá 25,2 % pacientů. Délka trvání odpovědi v HIMALAYA je vysvětlována aplikací úvodní dávky tremelimumabu, která je odpovědná za dlouhodobou kontrolu onemocnění. Navíc obě experimentální ramena (IMbrave 150 a HIMALAYA) se liší i profilem toxicity. V konečném důsledku tak volba ideálního režimu musí být stanovena přísně individuálně s ohledem na vlastnosti pacienta (komorbidity), rozsah onemocnění a profil nežádoucích účinků jednotlivých preparátů.

CheckMate 459

Přes jednoznačné důkazy účinnosti kombinace atezolizumab + bevacizumab a tremelimumab + durvalumab jsou důkazy o účinnosti imunoterapie v monoterapii v 1. linii léčby pokročilého, neresekabilního HCC omezené. Studie fáze III, CheckMate 459, srovnávala u 743 nepředléčených pacientů sorafenib (n = 372) proti monoterapii nivolumabem (n = 371). Primárním cílem bylo OS, sekundární cíle byly ORR, PFS, účinnost dle PD-L1 statutu. V rámci analýzy byl OS 16,4 měsíce vs. 14,8 měsíce numericky ve prospěch nivolumabu, nicméně nebylo dosaženo statistické významnosti a nebyla tak prokázána superiorita nivolumabu (HR 0,85, p = 0,075). Nivolumab ale vedl k vyšší míře ORR (15 % vs. 7 %) a 4 % pacientů na nivolumabu dosáhly CR ve srovnání s 1 % pacientů na sorafenibu a více pacientů přežívalo 12, 24 a 33 měsíců v experimentálním rameni. DCR ale bylo mezi rameny obdobné (55 % vs. 58 %). Benefit v OS ve prospěch nivolumabu byl pozorován bez ohledu na PD-L1 expresi a etiologii HCC. Profil toxicity byl v souladu s předpokládanými nežádoucími účinky a byl ve prospěch nivolumabu (18). Jedním z možných důvodů nedosažení signifikantního rozdílu v parametru OS může být i výrazně vyšší procento pacientů v kontrolním rameni, kteří po progresi na sorafenibu byli léčeni imunoterapií.

RATIONALE-301

Studie fáze III, RATIONALE-301, je další, která testovala imunoterapii v monoterapii (tislelizumab) proti sorafenibu v 1. linii léčby HCC. Do studie bylo zařazeno 674 pacientů, randomizovaných 1 : 1. Studie splnila primární cíl (non-inferiorita OS tislelizumabu vůči sorafenibu), kdy OS byl 15,9 měsíce vs. 14,1 měsíce, HR 0,85, p = 0,04. Superiorita tislelizumabu ale prokázána nebyla. Je však potřeba zdůraznit, že i zde větší procento pacientů mělo léčbu další linie (imunoterapii) v rameni se sorafenibem (26,2 % vs. 9,6 %). Nicméně monoterapie tislelizumabem vedla k vyšší míře ORR (14,3 % vs. 5,4 %) a k delší době trvání odpovědi (36,1 měsíce vs. 11,0 měsíce) a profil toxicity G3–4 byl příznivější v rameni s tislelizumabem (48,2 % vs. 65,4 %) (19).

Tislelizumab na základě výsledků této studie (non-inferiorita tislelizumabu) může představovat možnost léčby 1. linie pro pacienty s pokročilým, neresekabilním HCC. Na druhou stranu nivolumab v monoterapii ve studii Checkmate 459 sice dosáhl podobné OS a ORR výsledky jako tislelizumab, ale standardně do léčby první linie doporučován není, protože nebyl splněn primární cíl studie.

KEYNOTE 224, kohorta 2

Další studií, která hodnotila benefit imunoterapie v monoterapii u nepředléčených paci-

entů, je studie fáze II, KEYNOTE 224, kohorta 2, s pembrolizumabem 200 mg q3W u pacientů s pokročilým HCC, Child-Pugh A, BCLC stadiem B/C a PS 0–1 WHO. Do studie bylo zařazeno celkem 51 pacientů, kteří byli léčeni pembrolizumabem po dobu 2 let, nebo do progrese, nepřijatelné toxicity nebo odmítnutí účasti ve studii. Primárním cílem byl ORR, sekundární cíle byly DoR, DCR, TTP, PFS, OS, bezpečnost. ORR byl 16 % (CR 0 %, PR 16 %, SD 41 %, PD 33 %), DCR byl 57 %, DoR byla 16 měsíců a DoR > 12 měsíců byla dosažena u více něž 70 % pacientů. PFS byl 4 měsíce, 18měsíční PFS byl pozorován u 16 % pacientů. OS byl 17 měsíců a 18měsíční OS byl pozorován u 46 % pacientů. U nepředléčených pacientů tak monoterapie pembrolizumabem vedla k dlouhotrvající odpovědi, slibnému OS při známém bezpečnostním profilu (20). Je ale potřeba zmínit, že se jednalo o studii fáze II a bylo zařazeno pouze 51 pacientů a nebylo definováno kontrolní rameno. Aktualizovaná data studie KEYNOTE 224, kohorta 2 s 3letým sledováním potvrzují dlouhodobý benefit pembrolizumabu, kdy 24měsíční PFS byl 15 % a 24měsíční OS 34 % (21). I přes limitované množství pacientů tyto výsledky podporují další studie s pembrolizumabem v 1. linii léčby.

LEAP-002

V otevřené studii fáze Ib, KEYNOTE 524 byla ověřována účinnost kombinace lenvatinibu s pembrolizumabem u nepředléčených HCC pacientů s Child-Pugh A a PS 0/1 WHO. Do studie bylo zařazeno 104 pacientů. Primárním cílem byla bezpečnost/tolerance a ORR, DoR. Studie prokázala velmi slibné výsledky této kombinace. ORR byl 36 %, DCR 88 % (1 % CR, 35 % PR, 52 % SD. TTR byla 2,8 měsíce a DoR 12,6 měsíce. PFS bylo 8,6 měsíců a OS 22,0 měsíců (22).

Tyto pozitivní signály ze studie KEYNOTE 524 byly dále ověřovány v rámci studie fáze III, LEAP-002, s cílem definovat nový standard 1. linie léčby pacientů s pokročilým, neresekabilním HCC. V rámci studie bylo 794 pacientů randomizováno k léčbě lenvatinibem + pembrolizumabem (n = 395) vs. lenvatinibem + placebem (n = 399). Lenvatinib i pembrolizumab byly v rámci studie podávány ve standardním dávkování. Výsledky byly publikovány nedávno a přinesly nečekaný výsledek, kdy kombinace nebyla účinnější než monoterapie lenvatinibem. I přes vyšší míru ORR v experimentálním rameni (26,1 % vs. 17,5 %) se tyto výsledky nepromítly do rozdílných výsledných parametrů OS a PFS. Nicméně pozorované výsledky v obou ramenech byly z klinického pohledu významné. Pacienti v experimentálním rameni měli OS 21,2 měsíce vs. 19,0 měsíce v kontrolním rameni (HR 0,84, p = 0,023; nesplněno předdefinované p = 0,019). PFS bylo mezi rameny prakticky identické (8,2 měsíce vs. 8,0 měsíce, HR 0,87, p = 0,047, nesplněno předdefinované p = 0,02). Při pohledu na KM křivky ale více pacientů v experimentálním rameni přežívalo 24 a 30 měsíců, a tento rozdíl se v absolutních číslech v průběhu sledování zvětšoval (43,7 % vs. 40,0 % a 39,2 % vs. 31,0 %, respektive) (23). Jedním z hlavních důvodů neprokázání superiority kombinace lenvatinibu + pembrolizumabu je skutečnost, že lenvatinib samotný dosáhl v této studii OS 19,0 měsíce, tedy výrazně delší než v registrační studii REFLECT (13,6 měsíce). Dalším důvodem může být i skutečnost, že od doby publikování výsledků studie REFLECT jsou k dispozici lepší možnosti terapie v rámci 2. linie (50 % pacientů (včetně 23 %, kteří obdrželi imunoterapii) s léčbou 2. linie v aktuální studii LEAP-002 vs. 39 % pacientů ve studii REFLECT). Navíc v současnosti je lépe zvládán management nežádoucích účinků lenvatinibu v klinické praxi. Lze tedy konstatovat, že i když studie jako taková byla negativní, potvrzuje pevné místo lenvatinibu v 1. linii léčby pokročilého, neresekabilního HCC zvláště u pacientů s kontraindikací imunoterapie.

COSMIC-312

Potenciál kombinace imunoterapie s tyrozinkinázovým inhibitorem v léčbě pacientů s pokročilým, neresekabilním HCC byl testován i v rámci studie fáze III, COSMIC-312, kde 837 pacientů bylo randomizováno v poměru 2 : 1 : 1 k léčbě kabozantinibem + atezolizumabem (n = 432) vs. sorafenibem (n = 217) vs. cabozantinibem (n = 188). V rámci prvních publikovaných výsledků byla prokázána superiorita kombinovaného režimu v parametru PFS ve srovnání se sorafenibem (6,8 měsíce vs. 4,2 měsíce, HR 0,63, p = 0,0012). Na druhou stranu interim analýza OS neprokázala rozdíl mezi rameny v tomto parametru (15,4 měsíce vs. 15,5 měsíce (HR 0,90, p = 0,44) (24). Recentně byly publikovány již i finální výsledky studie COSMIC-312, kde se potvrdil benefit kombinace v parametru PFS, nicméně benefit v OS nadále prokázán nebyl (16,5 měsíce vs. 15,5 měsíce, HR 0,98, p = 0,87) (25). Jako možné vysvětlení se nabízí skutečnost, že ve studii bylo méně pacientů s HBV etiologií, nové efektivní možnosti léčby po progresi a relativně omezený benefit kabozantinibu u pacientů s HCV etiologií (26, 27).

2. linie léčby HCC

Po progresi na 1. linii léčby je řada pacientů s HCC kandidátem pro další linii léčby. Vzhledem k tomu, že v terapii HCC došlo v současnosti k řadě přelomových studií, u kterých je ještě relativně krátká doba sledování, není jasně definována léčba po progresi u pacientů léčených lenvatinibem, atezolizumabem + bevacizumabem či tremelimumabem + durvalumabem. V případě těchto pacientů je doporučováno zařadit je do klinické studie. Definovaná léčba 2. linie po progresi na předchozí terapii má oporu v randomizovaných klinických studiích pouze pro pacienty předléčené sorafenibem. V současnosti jsou možností léčby pro pacienty s progresí na sorafenibu: regorafenib, kabozantinib, ramucirumab (pacienti s AFP > 400) a pembrolizumab.

Regorafenib

Regorafenib byl registrován na základě výsledků studie RESOURCE. Ve studii bylo zařazeno 573 pacientů předléčených sorafenibem (a kteří ho tolerovali) randomizováno mezi regorafenibem (n = 379) a placebem (n = 194). Primárním cílem bylo OS, sekundární cíle byly PFS, TTP, ORR, DCR. OS byl signifikantně lepší v rameni s regorafenibem, 10,6 měsíce vs. 7,8 měsíce v rameni s placebem (HR 0,63, p < 0,0001). PFS byl rovněž lepší v experimentálním rameni (3,1 vs. 1,5 měsíce, HR 0,46, p < 0,0001). Experimentální rameno prokázalo lepší ORR (11 % vs. 4 %, p = 0,0047), DCR (65 % vs. 36 %, p < 0,0001) a TTP (3,2 vs. 1,5 měsíce, p < 0,0001) (28).

Kabozantinib

Studie CELESTIAL vedla k registraci kabozantinibu pro pacienty předléčené sorafenibem. Studie randomizovala 707 pacientů,

kteří byli předléčeni sorafenibem (pacienti mohli být navíc léčeni až 2 předchozími liniemi léčby), ke kabozantinibu (n = 470) a k placebu (n = 237). Primárním cílem byl OS, sekundární cíle byly PFS a ORR. Primární cíl byl dosažen, OS 10,2 měsíce vs. 8,0 měsíce (HR 0,76, p = 0,005). Kabozantinib vedl rovněž ke zlepšení PFS (5,2 měsíce vs. 1,9 měsíce, HR 0,44, p < 0,001), ORR 4 % vs. 0,4 % (p = 0,009) a DCR 64 % vs. 33 % (26). Kabozantinib je tak validní možnost pro pacienty s HCC jak do 2. linie léčby, tak pro případnou 3. linii v případě, že nebyl indikován dříve a výkonnostní stav pacienta jeho podání umožňuje.

Ramucirumab

Dalším preparátem, který je možné indikovat u pacientů s progresí na sorafenibu, je ramucirumab. Ramucirumab byl testován v rámci studie REACH vůči placebu. Studie neprokázala benefit ramucirumabu v celkové populaci. Byla ale identifkována podskupina pacientů s Child-Pugh A a vstupní hodnotou AFP > 400, která měla signifikantní benefit (29). Na základě výsledků této studie byla iniciována studie REACH-2, která randomizovala 292 pacientů s pokročilým HCC s AFP > 400, stadia BCLC B a C, Child-Pugh A, PS 0–1 WHO, předléčených sorafenibem k ramucirumabu (n = 197) a placebu (n = 95). Primárním cílem bylo OS, sekundární cíle byly PFS, ORR, TTP. Primární cíl byl dosažen, kdy OS byl 8,5 měsíce vs. 7,3 měsíce (HR 0,710, p < 0,0199). Ramucirumab byl lepší i v parametru PFS (2,8 měsíce vs. 1,6 měsíce (HR 0,454, p < 0,0001) a DCR (60 % vs. 39 %, p = 0,0006) (30).

KEYNOTE 224, kohorta 1

Studie KEYNOTE-224 je non-randomizovaná, otevřená studie fáze II u pacientů předléčených sorafenibem, PS 0–1 WHO, Child-Pugh A. Pacienti (n = 104) byli léčeni monoterapií pembrolizumabem 200 mg q3w po dobu 2 let, nebo do progrese, nepřijatelné toxicity. Již v primární analýze se prokázal benefit a dobrá tolerance pembrolizumabu u předléčených pacientů, kdy ORR bylo 18 %, DCR 61 % (1 % CR, 16 % PR, 44 % SD) (31). Na základě výsledků této studie pembrolizumab obdržel FDA accelerated approval v listopadu 2018. Na ASCO 2020 byly prezentovány výsledky 2letého sledování této kohorty. Tyto výsledky potvrdily příznivý profil benefit/risk monoterapie pembrolizumabem u sorafenib předléčených pacientů, kdy PFS byl 4,9 měsíce, OS 13,2 měsíce, 24měsíční OS byl 30,8 %. ORR byl 18,3 %, DoR 21 měsíců, 77 % mělo odpověď trvající > 12 měsíců a DCR byl 61,5 % (31). Benefit a bezpečnost pembrolizumabu byla potvrzena i při delším sledování (dalších 2,5 roku sledování) (32).

KEYNOTE 240

KEYNOTE 240 je randomizovaná studie fáze III, která měla za cíl potvrdit výsledky studie fáze II, KEYNOTE 224, kohorta 1 v prakticky stejné populaci pacientů (předléčeni sorafenibem). 413 pacientů bylo randomizováno v poměru 2 : 1 k pembrolizumabu 200 q3w (n = 278) a k placebu (n = 135). Primárním cílem byl OS a PFS, sekundární cíle byly TTP, ORR, DoR, bezpečnost. Prvotní výsledky 1letého sledování sice prokázaly numericky lepší výsledky OS pro pembrolizumab (13,9 měsíce vs. 10,6 měsíce, HR 0,781, p = 0,238), ale nebylo dosaženo statistické významnosti (33). Již jsou k dispozici i aktualizovaná data při mediánu sledování 40 měsíců, kdy byl OS 13,9 měsíce v rameni s pembrolizumabem vs. 10,6 měsíce v rameni s placebem (HR 0,77, p = 0,011). 36měsíční OS byl 17,7 % vs. 11,7 %. PFS byl 3,3 měsíce s pembrolizumabem vs. 2,8 měsíce s placebem (HR 0,70, p = 0,0011). 36měsíční PFS byl 8,9 % vs. 0 %. ORR byl 18,3 % vs. 4,4 % a DCR bylo 61,9 % vs. 53,3 %. Bezpečnostní profil pembrolizumabu byl v průběhu času konzistentní, bez nových, nebo neočekávaných nežádoucích účinků. Studie sice nedosáhla předem prespecifikovaných kritérií pro statistickou signifikanci, ale data ze studie KEYNOTE-224, kohorta 1 a této studie společně potvrzují příznivý poměr benefit/risk pembrolizumabu v rámci 2. linie HCC a pembrolizumab je tak možností pro tuto populaci pacientů (34).

KEYNOTE-394

Klinicky významné, ale statisticky těsně nesignifikantní výsledky studie KEYNOTE-240 vedly k iniciaci studie fáze III, KEYNOTE-394, která na populaci pouze asijských pacientů s HCC a progresí na sorafenibu, testovala pembrolizumab vůči placebu na populaci 453 pacientů, randomizovaných v poměru 2 : 1. Studie potvrdila benefit pembrolizumabu, kdy pacienti léčení imunoterapií měli OS 14,6 měsíce vs. 13,0 měsíce, HR 0,79, p = 0,018 a PFS byl rovněž delší (2,6 měsíce vs. 2,3 měsíce, HR 0,74, p = 0,0032). Navíc pacienti léčeni pembrolizumabem měli vyšší ORR (12,7 % vs. 1,3 %). Výsledky této studie jsou tak dalším důkazem benefitu pembrolizumabu u pacientů s progresí na 1. linii léčby sorafenibem (i s ohledem na klinicky významné výsledky obdobných studií KEYNOTE-224, kohorta 1 a KEYNOTE-240) (35).

Závěr

HCC je onemocnění, u kterého je terapie volena dle rozsahu onemocnění a celkového stavu pacienta. Kromě rozsahu onemocnění zde ale vstupuje do rozhodování o terapii také základní onemocnění jaterního nádorem nepostiženého parenchymu, které výrazným způsobem určuje (ale i limituje) naše možnosti terapie.

V léčbě časných stadií HCC (BCLC 0–A) je možností léčby resekce, ablace, transplantace (která současně „řeší“ základní onemocnění jaterního parenchymu) a transarteriální chemoembolizace (v případě kontraindikace resekce, ablace, nebo jako přemostění doby k transplantaci).

V případě stadia BCLC B je standardně doporučována transarteriální chemoembolizace. V případě jejího selhání je u těchto pacientů doporučována systémová terapie. Nicméně se jedná o značně heterogenní skupinu, kdy je v některých případech doporučována up-front systémová terapie i v případě BCLC B. Navíc u selektovaných pacientů je možností zvažovat i transplantaci.

Stadium BCLC C je onemocnění, u kterého metodou volby je systémová terapie. Systémová léčba HCC byla umožněna od roku 2007 používáním sorafenibu. Na dlouhou dobu byl ale sorafenib jediným preparátem, který prokázal benefit pro pacienty s pokročilým onemocněním. Po 10 letech od publikace výsledků studie se sorafenibem byly v krátkém čase publikovány výsledky studií, které vedly ke změně guidelines a výrazně rozšířily možnosti léčby jak v první, tak v druhé linii léčby tohoto onemocnění. V posledních letech se i v léčbě HCC do popředí dostává imunoterapie. Jsou k dispozici studie jednak s monoterapií checkpoint inhibitory,

jednak s kombinací checkpoint inhibitorů (anti-PD1 + anti-CTLA4) a také s kombinací checkpoint inhibitorů s anti-VEGF preparáty (anti-VEGF monoklonální protilátky, anti-VEGF tyrozinkinázové inhibitory). Na základě dosud publikovaných výsledků se ukazuje, že imunoterapie v léčbě HCC v 1. linii je standardem (v případě nepřítomnosti kontraindikací). Kombinace atezolizumabu + bevacizumabu dosáhla statisticky signifikantního, ale hlavně klinicky významného prodloužení přežití pacientů v první linii léčby. Navíc se jedná o relativně netoxickou kombinaci (ve srovnání s tyrozinkinázovými inhibitory), kdy kvalita života pacientů byla výrazně lepší v rameni s imunoterapií. Dále se ukazuje, že existuje určitá skupina pacientů s HCC, která obdobně jako v případě léčby imunoterapií u jiných malignit, může dosáhnout dlouhodobé odpovědi, což se projevuje jako plató na křivce přežití. Současně se z dosud publikovaných výsledků ukazuje, že obavy z reaktivace HBV, HCV infekce při léčbě checkpoint inhibitory se nenaplnily a léčba je dobře tolerována i v této skupině pacientů. Nicméně léčba checkpoint inhibitory v rámci klinických studií byla zatím omezena pouze na pacienty s Child-Pugh A kategorií. Počty pacientů léčených checkpoint inhibitory ve skupině Child-Pugh B jsou v jednotkách. Právě tato skupina pacientů s větším postižením jaterního parenchymu by mohla profitovat z méně toxické léčby imunoterapií. Je potřeba ale dalších studií v této populaci pacientů k posouzení účinnosti a bezpečnosti imunoterapie.

Každopádně je potřeba konstatovat, že naše možnosti systémové léčby pacientů s HCC se rapidně rozšiřují, vedou k delšímu přežívání a je potřeba se zamýšlet i nad nejvhodnější sekvencí jednotlivých preparátů s cílem dosažení co nejlepších výsledků.

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. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv238-iv255. doi: 10.1093/annonc/mdy308. Erratum in: Ann Oncol. 2019 May 1;30(5):871-873. Erratum in: Ann Oncol. 2022;33(6):666. PMID: 30285213.

3. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 2022;76(3):681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34801630; PMCID: PMC8866082.

4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359(4):378-390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857. PMID: 18650514.

5. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10(1):25-34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19095497.

6. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018;391(10126):1163-1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1. PMID: 29433850.

7. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Analysis of survival and objective response (OR) in patients with hepatocellular carcinoma in a phase III study of lenvatinib (REFLECT). Journal of Clinical Oncology 37, no. 4_suppl (February 01, 2019) 186-186. doi: 10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.186.

8. Roland CL, Dineen SP, Lynn KD, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces angiogenesis and modulates immune cell infiltration of orthotopic breast cancer xenografts. Mol Cancer Ther. 2009;8(7):1761-1771. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0280. Epub 2009 Jun 30. PMID: 19567820.

9. Voron T, Colussi O, Marcheteau E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. J Exp Med. 2015;212(2):139-148. doi: 10.1084/jem.20140559. Epub 2015 Jan 19. PMID: 25601652; PMCID: PMC4322048.

10. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. Nat Commun. 2016;7:12624. doi: 10.1038/ncomms12624. PMID: 27571927; PMCID: PMC5013615.

11. Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. Semin Cancer Biol. 2018;52(Pt 2):117-124. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.12.002. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29229461.

12. Lee MS, Ryoo BY, Hsu CH, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. Lancet Oncol. 2020;21(6):808-820. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30156-X. Erratum in: Lancet Oncol. 2020 Jul;21(7):e341. PMID: 32502443.

13. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745. PMID: 32402160.

14. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2022;76(4):862-873. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.030. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34902530.

15. Kelley RK, Sangro B, Harris W, et al. Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. J Clin Oncol. 2021;39(27):2991-3001. doi: 10.1200/JCO.20.03555. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34292792; PMCID: PMC8445563.

16. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM Evid 2022;1(8):EVIDoa2100070).

17. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Ann Oncol. 2024 Feb 19:S0923-7534(24)00049-8. doi: 10.1016/j.annonc.2024.02.005. Epub ahead of print. PMID: 38382875.

18. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(1):77-90. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00604-5. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34914889.

19. Qin S, Kudo M, Meyer T, et al. Tislelizumab vs Sorafenib as First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023;9(12):1651-1659. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.4003. PMID: 37796513; PMCID: PMC10557031.

20. Verset G, Borbath I, Karwal M, et al. Pembrolizumab Monotherapy for Previously Untreated Advanced Hepatocellular Carcinoma: Data from the Open-Label, Phase II KEYNOTE-224 Trial. Clin Cancer Res. 2022;28(12):2547-2554. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3807. PMID: 35421228; PMCID: PMC9784157.

21. Ivan Borbath, Laethem JL van, Karwal M, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): 3-year follow-up of the phase 2 KEYNOTE-224 study. JCO 40, 4109-4109(2022). doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4109.

22. Finn RS, Ikeda M, Zhu AX. Et al. Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol. 2020;38(26):2960-2970. doi: 10.1200/JCO.20.00808. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32716739; PMCID: PMC7479760.

23. Llovet JM, Kudo M, Merle P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(12):1399-1410. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00469-2. PMID: 38039993.

24. Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(8):995-1008. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00326-6. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35798016.

25. Yau T, Kaseb A, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): final results of a randomised phase 3 study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024:S2468-1253(23)00454-5. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00454-5. Epub ahead of print. PMID: 38364832.

26. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2018;379(1):54-63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002. PMID: 29972759; PMCID: PMC7523244.

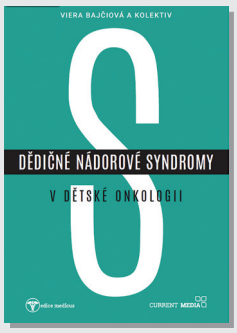
27. Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(8):995-1008. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00326-6. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35798016.

28. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10064):56-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9. Epub 2016 Dec 6. Erratum in: Lancet. 2017;389(10064):36. PMID: 27932229.

29. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 Jul;16(7):859-70. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26095784.

30. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(2):282-296. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30665869.
31. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018;19(7):940-952. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6. Epub 2018 Jun 3. Erratum in: Lancet Oncol. 2018;19(9):e440. PMID: 29875066.
32. Kudo M, Finn RS, Edeline J, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: a phase II study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. Eur J Cancer. 2022;167:1-12. doi: 10.1016/j.ejca.2022.02.009. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35364421.
33. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2020;38(3):193-202. doi: 10.1200/JCO.19.01307. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31790344.
34. Merle P, Kudo M, Edeline J, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Longer Term Follow-Up from the Phase 3 KEYNOTE-240 Trial. Liver Cancer. 2023;12(4):309-320. doi: 10.1159/000529636. PMID: 37901200; PMCID: PMC10601873.
35. Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Second-Line Therapy in Patients From Asia With Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2023;41(7):1434-1443. doi: 10.1200/JCO.22.00620. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36455168; PMCID: PMC9995104.

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.

Nežádoucí účinky radioterapie a radiobiologické modelování

Zdeňka Pechačová[1], Radka Lohynská[2], Tomáš Kořínek[3, 4], Tereza Drbohlavová[1], Miloslav Pála[1]
[1]Ústav radiační onkologie, 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha
[2]Onkologická klinika, 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha
[3]Státní ústav radiační ochrany, v. v. i., Praha
[4]Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

Radioterapie patří k nejúčinnějším modalitám onkologické léčby, ale její využití je zatíženo rizikem rozvoje nežádoucích účinků. Při plánování léčby zářením je nezbytné maximálně šetřit okolní zdravé tkáně k zajištění přijatelného rizika toxicity a k zachování dobré kvality života pacientů. Nežádoucí účinky ozařování vznikají na podkladě různorodých patofyziologických mechanismů a jejich závažnost je ovlivněna množstvím biologických a klinických faktorů, dále aplikovanou dávkou, velikostí ozařovaného objemu, radiomickými charakteristikami nebo individuální radiosenzitivitou. Na podkladě těchto parametrů je možné různými způsoby predikovat riziko rozvoje nežádoucích účinků radioterapie. Předkládané sdělení nabízí základní přehled mechanismů rozvoje poradiační toxicity a možností predikce těchto projevů radiobiologickými nástroji – projekt QUANTEC, modelování na podkladě EUD, NTCP a s využitím metod umělé inteligence. Prediktivní modely mohou prohloubit pochopení toxicity radioterapie a do budoucna mohou přispět k individualizaci léčebného přístupu za účelem dosažení maximálního přínosu a minimalizace toxicity léčby.

Klíčová slova: radioterapie, nežádoucí účinky, radiobiologie.

Adverse effects of radiotherapy and radiobiological modelling

Radiotherapy is one of the most effective modalities of cancer treatment, however its application is associated with the risk of adverse effects. When planning radiation treatment, it is essential to spare the surrounding healthy tissues as much as possible to ensure an acceptable risk of toxicity and to maintain a good quality of life for patients. Radiation side effects result from diverse pathophysiological mechanisms and their severity is modulated by a variety of biological and clinical factors, as well as the applied dose, the size of the irradiated volume, radiomic characteristics or individual radiosensitivity. Based on these parameters, the risk of developing adverse effects of radiotherapy can be predicted by different methods. This paper offers a basic overview of the development mechanisms of radiation toxicity and the possibilities of predicting these effects by radiobiological tools – QUANTEC project, modelling based on EUD, NTCP and using artificial intelligence methods. Predictive models can strengthen the understanding of radiotherapy toxicity and in the future may contribute to individualize the treatment approach to maximize benefit and minimize toxicity.

Key words: radiotherapy, adverse effects, radiobiology.

Úvod

Radioterapie patří k nejúčinnějším metodám léčby nádorů. Z důvodu rizika šíření nádorových buněk do okolních tkání bývá do cílových objemů zahrnut i lem okolní zdravé tkáně (Obr. 1) a k zatížení okolních struktur

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
Práce byla podpořena interním grantem Fakultní nemocnice Bulovka – č. grantu 21.23-IGS04-24 a MZ ČR – RVO (FNBul, 00064211).

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(2):137-141**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.025**
Článek přijat redakcí: 29. 11. 2023
Článek přijat k tisku: 3. 1. 2024

MUDr. Zdeňka Pechačová
zdenka.pechacova@bulovka.cz

přispívá také rozptýlené záření. Změnám ve zdravých tkáních se tedy nelze při ozařování zcela vyhnout a radioterapie je vždy spojena s jistým rizikem toxicity. Při plánování radioterapie je proto nezbytné maximálně šetřit okolní zdravé tkáně k zajištění přijatelného rizika akutních a pozdních nežádoucích účinků léčby a k zachování dobré kvality života pacientů (1).

Radioterapie – základní pojmy a definice

Plánování radioterapie je prováděno na podkladě nativních CT (počítačová tomografie) snímků, které poskytují údaje o elektronové denzitě a je možné je využít k určení dávkové distribuce. Vyšetření je provedeno v definované poloze, která je poté co nejpřesněji reprodukována před každou frakcí záření. Pro přesnější definici cílových objemů je využívána fúze snímků s nálezy dalších zobrazovacích metod – kontrastní CT, magnetická rezonance (MRI) nebo PET (pozitronová emisní tomografie)/CT.

Radiační onkolog definuje ve snímcích cílové objemy:

GTV (Gross Tumor Volume) – objem nádoru prokazatelně určený diagnostickými zobrazovacími metodami nebo klinickým vyšetřením.

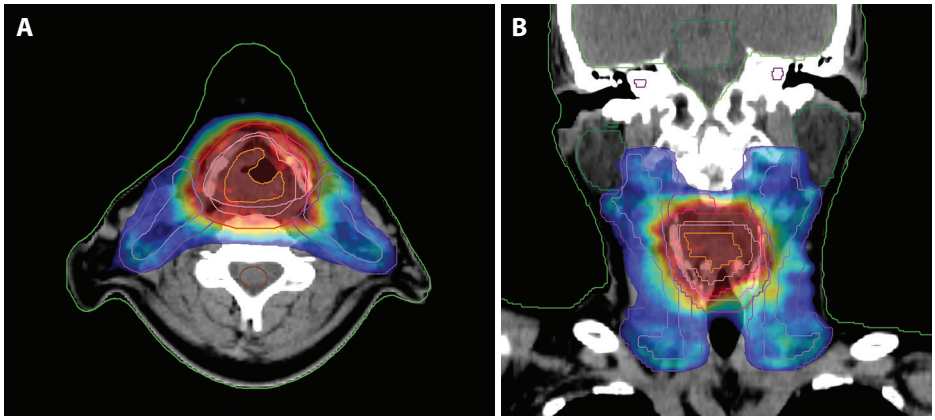
CTV (Clinical Target Volume) – anatomicko-klinický objem, který je definován jako GTV s lemem zahrnujícím oblast mikroskopického šíření nádoru a případně i se spádovými lymfatickými oblastmi. Při určování tohoto objemu jsou využívány doporučené postupy, je brána v úvahu invazivita tumoru a pravděpodobnost jeho šíření.

PTV (Planning Target Volume) – geometrický pojem, který kompenzuje nepřesnosti způsobené pohybem a změnou velikosti jednotlivých orgánů nebo nepřesnosti při nastavení pacienta. Vychází z přístrojových možností daného pracoviště i z praktických zkušeností.

OaR (Organs at Risk) – orgány a tkáně v okolí cílového objemu, jejichž radiosenzitivita musí být při plánování vzata v úvahu a může významně ovlivnit plánování léčby nebo předepsanou dávku na PTV (1).

Radiologický fyzik poté provede fyzikální výpočet plánu na podkladě dávkového

Obr. 1. *Ozařovací plán pacientky s karcinomem laryngu T2N0M0, ozařovací technika VMAT-SIB, přístroj Versa HD (Elekta). Předepsaná dávka: tumor s lemem 69,96 Gy (33 × 2,12 Gy), larynx 59,4 Gy (33 × 1,8 Gy), spádová lymfatika 54,12 Gy (33 × 1,64 Gy). A – axiální řez, B – koronární řez*



předpisu na PTV a dávkových omezení (dose constraints) na oblast OaR (Obr. 1). Ozařovací plán je hodnocen z hlediska pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou a vyhovujícího šetření rizikových orgánů.

Akutní a pozdní poradiační toxicita

Nežádoucí účinky rozlišujeme dle časového vztahu k provedení léčby na akutní, projevující se v průběhu ozařování a do tří měsíců po léčbě, a pozdní, které se rozvíjejí v odstupu měsíců nebo let po léčbě.

Akutní toxicita je rozdělována podle rozsahu projevů na systémovou a lokální. Systémové nežádoucí účinky se mohou projevit ve formě tzv. postradiačního syndromu – soubor subjektivních (apatie, únava, bolesti hlavy, nechutenství, nevolnosti) a objektivních (odchylky hladin krevního obrazu) změn. Příčiny jsou často multifaktoriální na podkladě účinku ionizujícího záření na organismus, roli hraje uvolnění katabolitů po rozpadu buněk nebo psychický stav pacienta. V rámci diferenciální diagnostiky je vhodné vyloučit jiné příčiny těchto obtíží (1).

Lokální toxicita je poměrně častá a projevuje se typickými nežádoucími účinky dle ozařované lokality – poruchy krvetvorby, radiodermatitida, alopecie, mukositida, ztráta chuti, xerostomie, nevolnosti, polakisurie, dysurie, průjmy a další. Tyto projevy vznikají ve tkáních s vysokou proliferační aktivitou, kde jsou buňky hierarchicky uspořádány dle stupně diferenciace (tkáně typu H – hierarchické) – z kmenových buněk se vyvíjejí diferencované buňky (např. epitelová nebo hematopoetická tkáň). Intenzita těchto dějů závisí na rychlosti obnovy kmenových buněk a jejich následného zrání do buněk diferencovaných (1). Projevy toxicity léčby zářením lze zmírňovat dodržováním režimových opatření pro ochranu kůže a sliznic a doporučenou podpůrnou léčbou (2, 3).

Pozdní toxicita po radioterapii se rozvíjí s odstupem měsíců nebo let a představuje zásadní komplikaci léčby. Jedná se o ireparabilní změny, které se v průběhu času zhoršují a výrazně narušují kvalitu života – proto je důležité minimalizovat riziko jejich vzniku při plánování radioterapie.

Projevy vznikají na podkladě změn v parenchymu, poruch pojivové tkáně (fibroprodukce), změn v mikrovaskularizaci, působením inflamatorních cytokinů a dalšími mechanismy (1). Tkáně zodpovědné za rozvoj pozdních nežádoucích účinků jsou označovány jako typ F (flexibilní), v nichž se neodlišují proliferující a funkční buňky; buňky mohou zastávat tyto role dle okolností (vazivová nebo nervová tkáň).

V důsledku změny diferenciace fibroblastů vznikají fibrózy podkoží a jiné fibrotické změny v ozářeném objemu. Dalšími projevy pozdní toxicity jsou: suchost sliznic, dysfagie, hypotyreóza, snížení sluchu, sterilita, svraštění močového měchýře, radionekróza (CNS, skelet), stenózy, ulcerace, píštěle, kognitivní deficit po ozáření CNS (zejména některých oblastí – hippocampus), neuropatie, osteoporóza a další (1).

Důležitou roli v rozvoji pozdních změn hraje změna endotelu drobných cév, což vede k omezenému přísunu živin a kyslíku a následnému rozvoji atrofie parenchymu orgánů. V cévní struktuře často dochází k rozvoji teleangiektázií, které mohou vést v oblasti sliznic

nebo v mozku ke zvýšenému riziku krvácení, ale v jiných lokalitách mají pouze kosmetický efekt (kůže).

Postupy při indikaci radioterapie i samotné plánování léčby v konkrétních případech mají být vždy vedeny tak, aby přínos léčby pro pacienta převyšoval rizika nežádoucích účinků, zejména pozdních, které dlouhodobě nepříznivě ovlivňují kondici a kvalitu života pacienta. Během sledování pacientů po léčbě by měly být projevy pozdní toxicity aktivně vyhledávány a včas zmírňovány vhodnou léčbou.

Patofyziologie toxicity radioterapie

Frakcionační schéma radioterapie je stanoveno se záměrem předcházet akcelerované repopulaci nádorových buněk, což zároveň vysvětluje načasování reakcí zdravých tkání a procesy regenerace těchto tkání po ozáření. První minuty po ozáření vzrůstají ve tkáních hladiny bioaktivních molekul, které indukují v submukóze zánětlivý proces. Jedná se zejména o kaskády prozánětlivých cytokinů a chemokinů (TNF – tumor necrosis factor, interleukiny – IL-6, IL-1), růstové faktory fibroblastů (TGF – transforming growth factor), dále stoupá permeabilita kapilár, což umožňuje přestup imunitních buněk (neutrofily, makrofágy) (4). Proliferace kmenových buněk klesá a v důsledku akumulace poradiačního poškození dochází k defektu epitelu. Tyto děje navíc suprimují rozpoznání zánětu a inhibují regeneraci epitelu. Zdravé tkáně jsou též ovlivněny kyslíkovými radikály a dalšími reaktivními formami kyslíku (ROS – reactive oxygen species), jež ve tkáních vznikají v důsledku působení ionizujícího záření. Rychlý nárůst ROS vede k nerovnováze antioxidačních mechanismů a k vystavení buněčných struktur vlivu ROS – dochází k oxidativnímu poškození (4).

Pozdní nežádoucí účinky, které vznikají jako důsledek akutní toxicity, jež přechází do chronických změn, se nazývají **konsekvenční pozdní změny**. Vznikají obvykle ve tkáních se smíšeným uspořádáním, které vykazují charakteristiky hierarchického i flexibilního uspořádání, a jsou ovlivněny zejména celkovou dobou léčby (4). Předpokládá se, že tyto efekty vznikají z důvodu opožděné reepitalizace a přetrvávajícího porušení slizniční bariéry v důsledku akutních poradiačních změn, což omezuje odolnost vůči infekci nebo jinému dráždění tkáně. Cytokiny produkované během akutní reakce aktivují další imunitní buňky, které secernují faktory ovlivňující následně i rozvoj pozdních změn ve tkáních.

Oproti tomu pozdní změny ve tkáních, které závisejí přímo na expozici tkání ionizujícímu záření, jsou označovány jako **generické pozdní změny**. Jsou významně ovlivněny frakcionačním schématem, absorbovanou dávkou záření i celkovým objemem ozářených tkání a nesouvisejí s akutní toxicitou. Nejčastějšími patofyziologickými mechanismy v rámci rozvoje pozdní toxicity je progresivní akumulace kolagenu, trvalé narušení struktury vaziva, změny mikrovaskulatury, produkce profibrotických růstových faktorů a ztráta elasticity (atrofie) (4). Narušení chování buněk indukuje nespecifické fibrotizující změny, které poté vedou k abnormalitám ve funkci orgánů (4). Dalším příkladem tohoto typu efektu je poradiační neuropatie, která hraje významnou roli v rozvoji nervosvalových dysfunkcí (oblast hlavy a krku, pánve i další).

Probíhají výzkumy za účelem identifikace genetických predispozic k rozvoji těchto změn fibroblastů a dalších tkání účastnících se na rozvoji pozdní toxicity po ozáření.

Faktory ovlivňující nežádoucí účinky radioterapie

Rozvoj pozdních nežádoucích účinků je ovlivněn velikostí ozařovaného objemu, aplikovanou dávkou i faktory souvisejícími s multimodální léčbou – kombinace s pooperačními změnami nebo akcentace změn při konkomitantní chemoterapii. Frakcionační schéma, tedy velikost jednotlivé dávky a uplatnění časového faktoru (5, 6), má významný vliv na rozvoj časných i pozdních nežádoucích účinků. Pro závažnost akutní reakce je zásadní počet frakcí a celková doba léčby, ale pro pozdní reakce je určující spíše velikost jednotlivé dávky – pozdně reagující tkáně jsou významněji poškozeny vyšší jednotlivou dávkou záření (1).

Rozvoj toxicity ovlivňuje též zvolená technika záření a parametry ozařovacího svazku – v rámci plánování radioterapie je tedy nezbytné zohledňovat přínos a rizika léčby při hodnocení parametrů ozařovacích plánů a při rozhodování o nejvhodnějším způsobu provedení léčby.

Individuální citlivost k ionizujícímu záření je obtížně odhadnutelná, protože nejsou známé spolehlivé biomarkery vyšší radiosenzitivity zdravých tkání. Ovlivnění radiosenzitivity je dokumentováno u poruch mechanismů opravy DNA a u mutací genů účastnících se reparace DNA (7). Většina radiosenzitivních syndromů spojených s mechanismy reparace DNA je autozomálně recesivně dědičná; příkladem jsou ataxia teleangiectasia, Nijmegenský syndrom lomivosti, xeroderma pigmentosum a další. Radioterapie je u většiny homozygotních pacientů s recesivními radiosenzitivními syndromy kontraindikována. Asymptomatičtí heterozygoti mohou mít zvýšené riziko vzniku nádorů a u malé části pacientů existuje i mírně zvýšené riziko intolerance léčby zářením, nicméně indikaci k radioterapii tyto skutečnosti nelimitují. Vysoké riziko sekundárních malignit po radioterapii je kontraindikací adjuvantního ozařování u Liova-Fraumeniho syndromu (7).

Modelování poradiační toxicity zdravých tkání

První koncepty predikce nežádoucích účinků

Ačkoli od počátku využívání radioterapie existoval předpoklad závislosti výskytu komplikací zdravých tkání na velikosti dávky a objemu tkáně, první vědecká práce popisující vztah mezi ozářeným objemem a aplikovanou dávkou při konvenční frakcionaci byla publikována až v 90. letech 20. století (8).

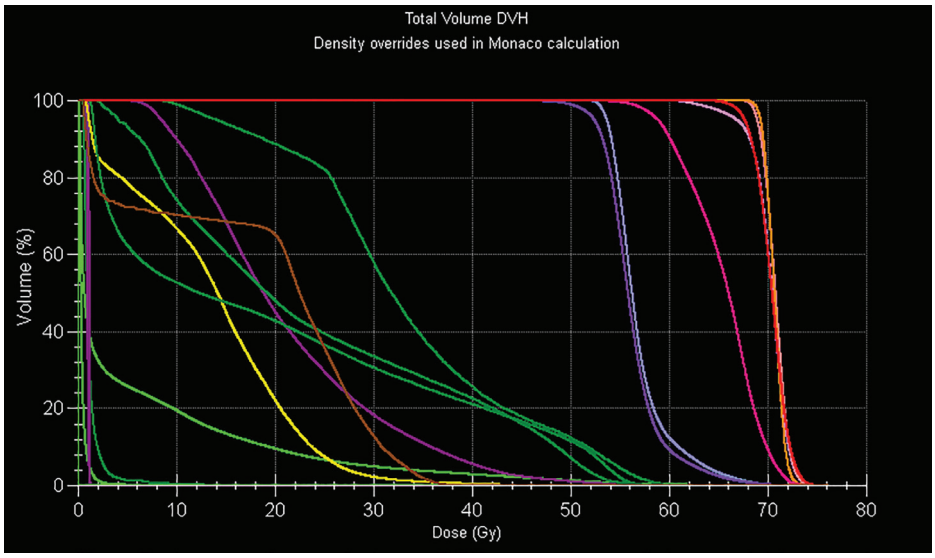
Pro modelování pravděpodobnosti poškození zdravých tkání byl později využíván koncept minimální a maximální toleranční dávky TD 5/5 a TD 50/5, které vyjadřují 5 %, resp. 50 % riziko rozvoje závažných komplikací v 5 letech po ukončení radioterapie (9). Hodnoty se uváděly pro ozáření celého orgánu, jedné třetiny a dvou třetin orgánu. Byla tedy zohledněna závislost rozvoje nežádoucích účinků v orgánech na ozářeném objemu (1).

Dávkově-objemový histogram

S rozvojem technologií v radioterapii byly získávány přesnější informace o dávkovém pokrytí cílových objemů a rizikových struktur a v současné době plánovací systémy poskytují komplexní přehled o distribuci dávky v orgánech. Jednoduchou a přehlednou formou pre-

zentace dávkově objemového zatížení orgánů je dávkově objemový histogram – dose-volume histogram (DVH), který poskytuje dvojrozměrnou informaci o rozložení dávky v cílových objemech a rizikových orgánech. Podle způsobu tvorby grafu můžeme získat diferenciální DVH nebo častěji používaný kumulativní DVH, který představuje prakticky dobře využitelný nástroj pro představu o pokrytí cílového objemu a zatížení rizikových struktur (Obr. 2).

Obr. 2. *Kumulativní dose-volume histogram (DVH). Karcinom laryngu T2N0M0, ozařovací technika VMAT-SIB, přístroj Versa HD (Elekta). Křivky popisující dávkové pokrytí cílových objemů a zátěž rizikových struktur: oranžová – GTV, lososová – CTV 69,96 Gy, červená – PTV 69,96 Gy, světle růžová – CTV 59,4 Gy, magenta – PTV 59,4 Gy, světle fialová – CTV 54,12 Gy, tmavě fialová – PTV 54,12 Gy, ostatní křivky – rizikové orgány*



Projekt QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic)

Na podkladě metaanalýz byly definovány dose constraints pro kritické orgány jako určité kritické body průběhu křivek v DVH. Je tedy doporučeno, jaký maximální objem může být ozářen určitou dávkou tak, aby byla zajištěna přijatelná pravděpodobnost vážných nežádoucích účinků. Obvykle se jedná o riziko závažnějších forem pozdní toxicity < 5 %, ale u některých orgánů, jejichž poškození by kriticky narušilo kvalitu života (např. vznik míšní léze nebo výpadek optických drah), je limit mnohem přísnější (10, 11). Pro orgány se sériovým uspořádáním funkčních podjednotek (např. mícha, chiasma opticum) je posuzována zejména maximální dávka, případně dávka v 1 % objemu nebo ve 3 mm^3. U orgánů s paralelním uspořádáním funkčních podjednotek (plíce, játra) je posuzován spíše objem zatížený vyššími dávkami (např. oblast plíce zatížená dávkou nad 20 Gy má být menší než 30 % plicní tkáně), ale malý okrsek zatížený vysokou dávkou je dobře akceptovatelný, protože eventuální poškození zde nenaruší funkci orgánu. Křivka DVH pro určitý orgán by se tedy měla v celém svém průběhu nacházet pod definovanými dose constraints. Nejrozsáhlejší soubor doporučení byl publikován v rámci projektu QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) (10, 11) (Tab. 1).

Tab. 1. *Výběr z dose constraints dle projektu QUANTEC pro orgány relevantní při radioterapii karcinomů hlavy a krku. Podle (11)*

Orgán	Dávka	Typ toxicity	Pravděpodobnost rozvoje toxicity
Cochlea	D_{mean} ≤ 45 Gy	Senzoricko-neurální ztráta sluchu	< 30 %
Mozkový kmen	D_{max} < 54 Gy	Neuropatie nebo nekróza	< 5 %
Mozkový kmen	D (1–10 ccm) ≤ 59 Gy	Neuropatie nebo nekróza	< 5 %
Mícha	D_{max} < 50 Gy	Myelopatie	0,2 %
Mícha	D_{max} < 60 Gy	Myelopatie	6 %
Mícha	D_{max} < 69 Gy	Myelopatie	50 %
Glandula parotis bilaterální	D_{mean} ≤ 25 Gy	Produkce slin < 25 %	< 20 %
Glandula parotis bilaterální	D_{mean} ≤ 39 Gy	Produkce slin < 25 %	< 50 %
Glandula parotis unilaterální	D_{mean} ≤ 20 Gy	Produkce slin < 25 %	< 20 %
Constrictor pharyngis	D_{mean} ≤ 50 Gy	Symptomatická dysfagie nebo aspirace	< 20 %
Larynx	D_{max} < 66 Gy	Hlasová dysfunkce	< 20 %
Larynx	D_{mean} < 50 Gy	Aspirace	< 30 %
Larynx	D_{mean} < 44 Gy	Edém	< 20 %
Larynx	V50 < 27 %	Edém	< 20 %

Koncept ekvivalentní uniformní dávky (EUD) a modelování pravděpodobnosti toxicity zdravých tkání (NTCP)

Pro účely modelování nežádoucích účinků ozařování byly vyvinuty výpočty převádějící informaci z křivek v DVH do menšího množství veličin bez ztráty podstatných informací. Široce užívaný je zejména koncept vztahů mezi objemem a dávkou – výpočet ekvivalentní uniformní dávky (EUD). Vyjadřuje vztah, ve kterém dva odlišné režimy charakterizované různými dávkami na určité objemy tkání vedou ke stejnému poškození tkání (1).

I přes dobrou praktickou využitelnost DVH a souvisejících nástrojů byla snaha nalézt model, který by na podkladě informací o ozařovacích podmínkách vyjádřil pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků ve formě spojité veličiny. Toto je realizováno v analytickém modelování NTCP (Normal Tissue Complication Probability), kde se pracuje se vztahem mezi dávkou záření, objemem orgánu a pravděpodobností vzniku komplikace. NTCP vyjadřuje pravděpodobnost rozvoje akutní nebo pozdní toxicity a podle autorů se nazývá Lyman-Kutcher-Burman (LKB) model (1). Pro správnou interpretaci NTCP získané pomocí různých radiobiologických modelů je třeba mít představu o vstupních datech a způsobech výpočtů, protože zdánlivě přesná hodnota výsledku může být zatížena nepřesnostmi a poskytuje pouze částečnou informaci.

Modelování toxicity zdravých tkání s využitím metod umělé inteligence

NTCP modely predikují pravděpodobnost vzniku komplikace na základě dávek z DVH. Pokud jsou do radiobiologických modelů

zahrnuty i biologické ukazatele, je možné dosahovat lepší predikční schopnosti NTCP modelování (12, 13).

Umělá inteligence (AI) zejména v podobě algoritmů strojového učení (Machine Learning – ML) je v radiační onkologii využívána v mnoha oblastech – pro konturaci cílových objemů, při plánování léčby, v metodách fyzikálního zajištění kvality i v modelování odpovědi nádoru na léčbu a modelování nežádoucích účinků léčby (13). Strojové učení, které je považováno v jistém smyslu za podmnožinu metod umělé inteligence (i když se tyto pojmy často zaměňují), přestavuje jednu z nejprogresivnějších a nejpoužívanějších metod pro zpracování a analýzu velkých objemů dat. Výpočetní systém se naučí zpracovávat určitý typ dat a poté, co je potvrzena správnost využívaných algoritmů, může počítač zpracovávat data samostatně vysokou rychlostí (14, 15). Moderní radiobiologické nástroje s využitím strojového učení umožňují využití heterogenních dat k predikci individuální pravděpodobnosti toxicity po záření – klinické údaje, kvalitativní parametry z 3D dávkové distribuce (dosiomické znaky), biologické znaky, konturace a anatomické 3D charakteristiky struktur na snímcích zobrazovacích metod (radiomické znaky) (16, 17, 18).

Jako příklad je možné uvést analýzy zátěže slinných žláz při radioterapii hlavy a krku. Po ozáření dochází ve slinných žlázách ke ztrátě buněk i sekrečních granul a k atrofii žlázy, což vede k redukci tvorby slin. Akutní a chronická xerostomie významně ovlivňují kvalitu života pacienta po léčbě, a proto je šetření slinných žláz jedním ze základních pravidel správného plánování radioterapie v oblasti hlavy a krku. Smrštění příušních a submandibulárních žláz během radioterapie a v následujícím období bylo potvrzena výzkumy, přičemž míra zmenšení žláz byla spojena se střední dávkou na tyto žlázy (19). Byla však publikována řada radiobiologických modelů, které ukázaly silnější prediktivní význam dávky na konkrétní část příušní žlázy, kde je vyšší zastoupení kmenových buněk (20), nebo význam strmosti spádu dávky v oblasti parotidy (21) pro rozvoj xerostomie po ozáření. I výsledky dalších radiobiologických výzkumů s využitím radiomiky a strojového učení podporují prostorový vztah dávky a účinku v oblasti příušních žláz (12, 13, 16), ale pro ověření těchto skutečností a vývoj spolehlivého radiobiologického modelu by bylo třeba provést rozsáhlejší studii (22, 23).

Prediktivní modely založené na principech ML mohou prohloubit pochopení poradiační toxicity a do budoucna mohou přispět k individualizaci léčebného přístupu specificky pro konkrétního pacienta k dosažení maximálního léčebného přínosu a minimalizace toxicity (13).

Závěr

Radioterapie patří k nejúčinnějším modalitám onkologické léčby, ale její využití je zatíženo rizikem rozvoje nežádoucích účinků. Závažnost akutních a pozdních projevů je variabilní a závisí na biologických a klinických charakteristikách, dávkovém zatížení rizikových struktur a radiomických faktorech. Pravděpodobnost toxicity zdravých tkání je popisována radiobiologickými nástroji a modely – v praxi je rozšířený projekt QUANTEC a radiobiologické modelování na podkladě EUD a NTCP. Dosud publikované radiometrické studie s nástroji umělé inteligence zpracovávajícími pestrou škálu heterogenních znaků poskytují slibné výsledky, jež by mohly vést do budoucna k individualizaci léčebných postupů na podkladě podrobné analýzy rizik. Dostupné údaje jsou však zatím limitované a před klinickou implementací radiobiologických modelů pro predikci toxicity radioterapie by bylo třeba ověření na rozsáhlejších datasetech a v kontextu klinických studií.

LITERATURA

1. Šlampa P, et al. Radiační onkologie. Praha: Maxdorf; 2021.
2. Krupa P. Jak zvládnout nežádoucí účinky radioterapie. Onkologie. 2020;14(Suppl. C):24-29.
3. Hynková L, Doleželová H. Nežádoucí účinky radioterapie a podpůrná léčba u radioterapie nádorů hlavy a krku. Onkologie. 2008;2(2):88-90.
4. King SN, Dunlap NE, Tennant PA, et al. Pathophysiology of Radiation-Induced Dysphagia in Head and Neck Cancer. Dysphagia. 2016;31(3):339-351.
5. Lohynská R, Jirkovská M, Krátká Z. Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku. Postgraduální medicína. 2020;2:115-120.
6. Pechačová Z, Lohynská R. Klinická aplikace principů časového faktoru v radioterapii při kompenzaci přerušení ozařovací série. Klin Onkol. 2021;34(6):455-462.
7. Lohynská R, Pechačová Z, Mazaná E, et al. Radioterapie a radiosenzitivní syndromy u mutací genů reparace DNA. Klin Onkol. 2022;35(2):119-127.
8. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21(1):109-122.
9. Kehwar TS. Analytical approach to estimate normal tissue complication probability using best fit of normal tissue tolerance doses into the NTCP equation of the linear quadratic model. J Cancer Res Ther. 2005;1(3):168-179.
10. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3 Suppl):S3-9.
11. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3 Suppl):S10-19.
12. Beetz I, Schilstra C, Burlage FR, et al. Development of NTCP models for head and neck cancer patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy for xerostomia and sticky saliva: the role of dosimetric and clinical factors. Radiother Oncol. 2012;105(1):86-93.
13. Sheikh, K, Lee SH, Cheng Z, et al. Predicting acute radiation induced xerostomia in head and neck Cancer using MR and CT Radiomics of parotid and submandibular glands. Radiation Oncology. 2019;14(1).
14. Isaksson LJ, Pepa M, Zaffaroni M, et al. Machine Learning-Based Models for Prediction of Toxicity Outcomes in Radiotherapy. Front Oncol 2020;10.
15. IBM Data and AI team. AI vs. Machine Learning vs. Deep Learning vs. Neural Networks: What's the difference? Available from: https://www.ibm.com/blog/ai-vs-machine-learning-vs-deep-learning-vs-neural-networks. (cited 26.11.2023).
16. Gabryś HS, Buettner F, Sterzing F, et al. Design and selection of machine learning methods using radiomics and dosiomics for normal tissue complication probability modeling of xerostomia. Front Oncol. 2018;8:35.
17. Chinnery T, Arifin A, Tay KY, et al. Utilizing Artificial Intelligence for Head and Neck Cancer Outcomes Prediction From Imaging. Canadian Association of Radiologists Journal. 2021;72(1):73-85.
18. Bang C, Bernard G, Le WT, et al. Artificial intelligence to predict outcomes of head and neck radiotherapy. Clin Transl Radiat Oncol. 2023;39:100590.
19. Wu VWC, Leung KY. A Review on the Assessment of Radiation Induced Salivary Gland Damage After Radiotherapy. Front Oncol. 2019;9:1090.
20. Van Luick P, Pringle S, Deasy JO, et al. Sparing the region of the salivary gland containing stem cells preserves saliva production after radiotherapy for head nad neck cancer. Sci Transl med. 2015;7:305ra147.
21. Buettner F, Miah AB, Gulliford SL, et al. Novel approaches to improve the therapeutic index of head and neck radiotherapy: an analysis of data from the PARSPORT randomized phase III trial. Radiother Oncol. 2012;103:82-87.
22. Rancati T, Fiorino C. Modelling radiotherapy side effects: practical applications for planning optimisation. Boca Raton, CRC Press/Taylor & Francis Group; 2019.
23. Carbonara R, Bonomo P, Di Rito A, et al. Investigation of Radiation-Induced Toxicity in Head and Neck Cancer Patients through Radiomics and Machine Learning: A Systematic Review. J Oncol. 2021;2021:5566508.

Hypofosfatemie – přehlížený elektrolyt

Hypofosfatemie u pacientky s karcinomem žlučových cest

Ondřej Lukáč
Klinikum Chemnitz, Klinik für Innere Medizin III, Chemnitz

Fosfor je jedním z tzv. makroprvků a najdeme jej ve všech živých buňkách. Při vyšetření elektrolytů bývá fosfát často přehlížen a vyšetřován je spíše v podezření na tzv. syndrom nádorového rozpadu, kdy bývá typicky zvýšen. Hypofosfatemie je ovšem naproti tomu často podceňována. Fosfát hraje přitom důležitou roli v těle při tvorbě energie (ve formě ATP – adenosin trifosfátu), výstavbě kostí a svou úlohu má i v regulaci afinity hemoglobinu ke kyslíku jako 2,3-difosfoglycerát. S následující kazuistikou z německé kliniky bych chtěl upozornit na význam měření fosfatemie a benefit případné substituce pro naše pacienty.

Klíčová slova: fosfát, hypofosfatemie, cholangiokarcinom, elektrolyty.

Hypophosphatemia – an overlooked electrolyte

Phosphorus is one of the so-called macronutrients and is found in all living cells. Phosphate is often overlooked during electrolyte testing and is more likely to be examined in suspected cases of Tumor lysis syndrome (TLS), where it is typically elevated. However, hypophosphatemia is often underestimated. Yet phosphate plays an important role in the body in energy production (in the form of ATP – adenosine triphosphate), bone building and also has a role in regulating the affinity of haemoglobin for oxygen as 2,3-bisphosphoglycerate. With the following case report, I would like to highlight the importance of measuring phosphatemia and the benefit of possible substitution for our patients.

Key words: phosphorus, hypophosphatemia, cholangiocarcinoma, electrolytes.

Úvod

Celkové množství fosfátu v těle činí cca 600–800 g, z toho je asi 85 % v kostech (hydroxylapatit), 15 % v měkkých tkáních a jen 0,1 % tvoří orthofosfát v plazmě (1). Sérová hladina tedy neumožňuje odvozovat údaje o celkovém množství fosfátu v těle. Denní potřeba je asi 700 mg. 65–90 % fosfátu přijatého v potravě se resorbuje v jejunu. Později se filtruje skrz glomeruly v ledvinách a 70–100 % fosfátu z primární moči se zpátky resorbuje. Parathormon uvolňuje fosfát z kostí a snižuje jeho tubulární reabsorpci. Vitamin D zvyšuje jeho střevní resorpci. Růstové hormony a hormony štítné žlázy zase podporují tubulární reabsorpci. Inzulin pomáhá vstupu fosfátu do buněk podobně jako glukóze či draslíku. Klíčovým hormonem v metabolismu fosfátu je ovšem FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23) secernovaný osteocyty, který zesílenou fosfaturií pomáhá hladinu fosfátu v krvi snížit (2).

Hypofosfatemie je definována jako hladina v séru (nalačno) < 0,84 mmol/l u dospělých, těžká se pak nachází pod hranicí 0,30 mmol/l. V běžné populaci s hypofosfatemií setkáváme vzácně, protože je fosfát ve velkém množství obsažen ve většině potravin. Nejvíce v mase, mléce a vejcích. V zásadě platí, že potraviny bohaté na proteiny mají obvykle i vysoký

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

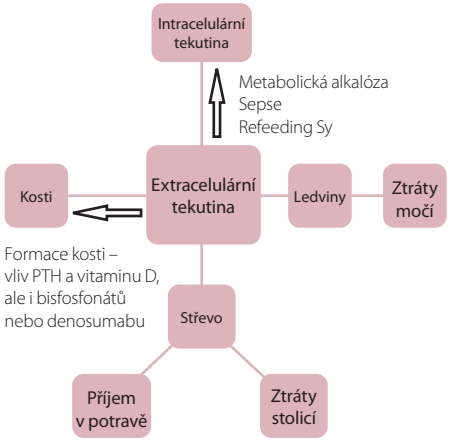
Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(2):142-144**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.026**
Článek přijat redakcí: 15. 1. 2024
Článek přijat k tisku: 7. 2. 2024

MUDr. Ondřej Lukáč
lukaco@seznam.cz

Obr. 1. *Metabolismus fosfátu*



Tab. 1. *Terapie hyperkalcemie*

Zvolená léčba hyperkalcemie		
Forsírovaná diuréza	40 mg Furosemid i. v. + 1 000 ml 0,9 % NaCl	
Kalcitonin	2 IE/kg 1-0-1 s. c.	V Německu povolen mj. i k léčbě maligní hyperkalcemie
Dexamethason	20 mg 1-0-1	Účinný zejména u myelomu
Bisfosfonáty (Pamidronát)	Pamidronát 90 mg i. v.	

obsah fosfátů (1). Specifickým tématem je použití fosfátů jako potravinářských přídavných látek, ale to už se vzdalujeme podstatě tohoto článku.

Hypofosfatemii nalézáme u 2 % hospitalizovaných pacientů, dokonce až u 30 % pacientů na jednotkách intenzivní péče (1). Obecně k hypofosfatemii vede buď absolutní nedostatek fosfátu, k němuž inklinují pacienti kachektičtí, s malnutricí (typicky alkoholici, pacienti s nedostatkem vitaminu D), užívající vazače fosfátu nebo je zapříčiněna poruchou distribuce, jejíž příčinou bývá prudká realimentace (tzv. refeeding syndrom), infuze glukózy nebo podávání bisfosfonátů. Roli hrají i renální ztráty a tím pádem i diuretická léčba. Obecně řečeno platí, že chronická hypofosfatemie je spíše následkem malnutrice a akutní výkyvy jsou typicky zapříčiněny poruchou distribuce. Život ohrožující symptomatická hypofosfatemie bývá většinou kombinací těchto příčin. Japonská studie na univerzitě v Akitě v letech 2014 až 2016, kde byla fosfatemie rutinně kontrolována u 170 pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, odhalila těžší hypofosfatemii (< 0,64 mmol/l) u 22,9 % pacientů a hladinu pod 0,80 mmol/l u 49,4 % pacientů (3).

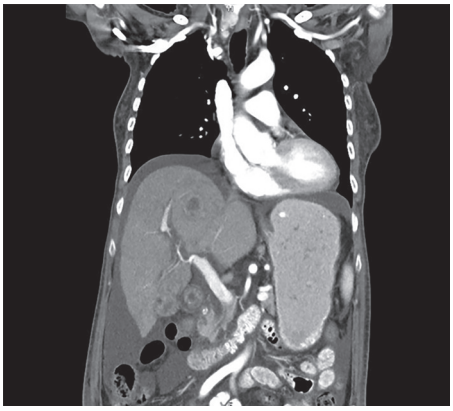
Kazuistika

Naše pacientka byla odeslána na pohotovost ambulantním onkologem kvůli progredujícímu zhoršení celkové stavu s narůstajícím ascitem. Pacientka popisovala celkovou slabost, stoupající tlak v břiše a dušnost při zátěži. Při fyzikálním vyšetření imponovala kromě jasně patrného ascitu i výrazná kachexie. U pacienty byl čtyři měsíce před přijetím zjištěn neresekabilní intrahepatální cholangiocelulární karcinom s jaterními metastázami (staging při záchytu T3 N2 M1) a v tumorboardu bylo rozhodnuto o paliativní chemoterapii s kombinací gemcitabin/cisplatin a PD-L1 inhibitoru durvalumabu odpovídající úspěšné studii TOPAZ-1 (7). Terapie byla pacientkou dobře tolerována a bylo tak ambulantně podáno 6 cyklů, i když už měsíc před příjmem na naši stanici byly v laboratorních výsledcích nepřehlédnutelně stoupající markery poškození jater a cholestázy.

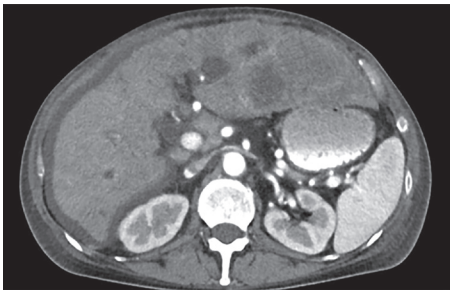
Laboratorní vyšetření při příjmu dále ukázalo kromě zmíněných zvýšených jaterních enzymů (ALT 0,40 µkat/l, AST 0,65 µkat/l, GGT 11,78 µkat/l, ALP 10,09 µkat/l) a normocytární anémie (85 g/l) i pokročilý rozvrat elektrolytové homeostázy s extrémní hyperkalcemií a hyponatremií. Hypofosfatemie a byla na počátku pouze hraniční. (Na 128 mmol/l, K 3,5 mmol/l, Ca 3,25 mmol/l, P 0,82 mmol/l). Vzhledem k intaktní renální funkci byl upřednostněn konzervativní postup a hyperkalcemie byla na pohotovosti léčena forsírovanou diurézou, kde byla provedena i punkce ascitu. Na stanici byly pak podány i dexamethason a kalcitonin. Vzhledem k i nadále spíše stoupající kalcemii a s ohledem na špatnou prognózu pacientky bylo po krátké diskuzi s čelistním chirurgem i přes ne zcela ideální stav chrupu sáhnuto pro bisfosfonátech respektive pamidronátu (v dávce 90 mg ve formě infuze).

Výpočetní tomografie hrudníku a břicha odhalila nepřekvapivě progredující nádor žlučových cest s novými jaterními metastázami a narůstající intrahepatální cholestázou i progredujícím ascitem ve všech čtyřech kvadrantech (Obr. 2, 3). V iniciálním dubnovém vyšetření popsané zvětšené lymfatické uzliny v jaterním hilu byly stabilní a nebyly odhaleny ani nové metastázy v kostech či plicích. Parathormon i vitamin D byly pod hranicí

Obr. 2. *CT-Thorax/Abdomen – progredující cholangiokarcinom*



Obr. 3. *CT-Thorax/Abdomen – progredující cholangiokarcinom*



normy. Ani scintigrafie skeletu neodhalila žádné kostní metastázy.

Následkem naší intenzivní medikamentózní terapie bylo kalcium po několika dnech již pod hranicí 3,0 mmol/l. Vzhledem k hypokalemii následkem forsírované diurézy byla nutná substituce kalia v infuzi. Pacienta a její rodina byla informována o dosavadních nálezech, a tedy i nepříznivé prognóze. Pacientka si přesto přála pokračovat v paliativní chemoterapii, a tedy vyzkoušet druhou linii léčby. Ambulantním onkologem doposud bohužel nebylo zorganizováno NGS – vyšetření biopsie, ačkoli je toto vyšetření v Německu doporučeno guidelines už při stanovení diagnózy cholangiokarcinomu v metastatickém stádiu, protože by se výsledky tohoto vyšetření měly zohlednit v 2. linii léčby (6).

Navzdory klesající hladině kalcia a stabilním hladinám natria i kalia se celkový stav naší

pacientky prudce zhoršoval. Pacientka nebyla schopna vstát z postele. Stěžovala si na ztrátu chuti k jídlu a nauzeu. Rodině i ošetřujícímu personálu byla nápadná zmatenost a zapomnětlivost pacientky, jež se ovšem rozvinula až v průběhu hospitalizace. Hladina amoniaku v krvi při podezření jaterní encefalopatii zvýšená nebyla, ostatně i bilirubin jakož i krevní srážlivost se nacházely celou dobu ve fyziologickém rozmezí, takže nic nenasvědčovalo jaternímu selhání. Pacientka neměla horečku a prokalcitonin byl negativní, takže jsme infekční komplikaci považovali za nepravděpodobnou.

Při novém vyšetření všech elektrolytů (včetně fosfátu a magnézia) padlo naše oko i na výrazně progredující fosfatemii – 0,28 mmol/l! Po konzultaci s našimi intenzivisty byl na lůžkové stanici připraven perfuzor s natriumfosfátem (doporučené dávkování 0,02 mmol/l/kg/h, vzhledem k symptomům a velmi nízké hladině bylo nakonec podáno 80 mval rychlostí 10 ml/h po dobu 8 hodin). Hladina fosfátu druhý den dosahovala opět hraniční hodnoty 0,84 mmol/l. Pacientka byla ovšem opět pohyblivá, a i neurologické příznaky zcela vymizely.

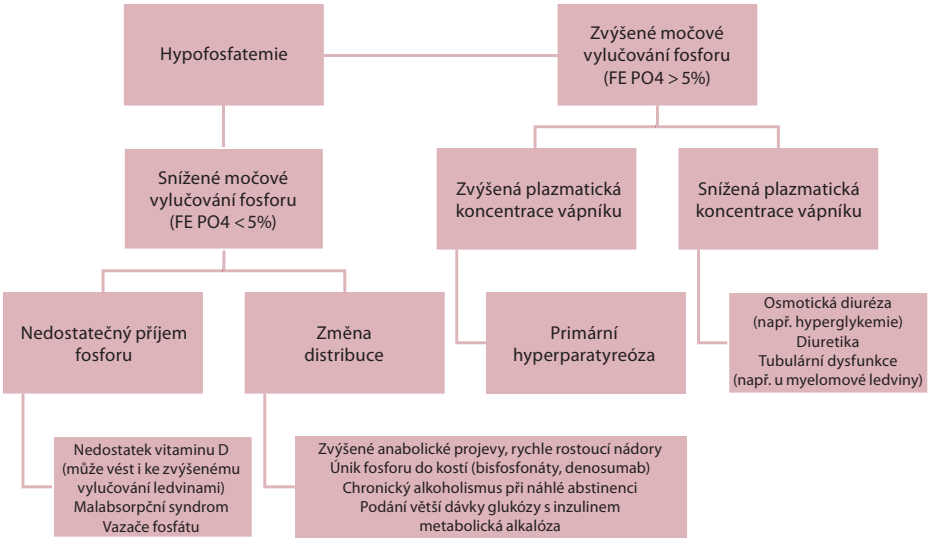
Po konzultaci s rodinou i dlouhé diskusi v tumorboardu byla na přání pacientky zahájena chemoterapie FOLFOX v redukované dávce (80 %), kterou pacientka dobře tolerovala, a následně byla přeložena ve stabilním stavu na paliativní stanici k intenzivnější rehabilitaci, realimentaci a dosažení odpovídající kondice pro další cyklus chemoterapie. Naše pacientka bohužel zesnula dva týdny po přeložení.

Obr. 4. *Souhrn laboratorních parametrů*

Elektrolyte/Spuren...	Calcium...	Calcium...	Calcium...	Chlorid ...	Chlorid ...	Kalium i...	Kalium i...	Magnes...	Natrium...	Natrium...	Natrium...	Phosph...
11.09.2023 07:00:35		2.55		97 L			4.3			131 L		
07.09.2023 07:00:58		2.20					3.9			129 L		
06.09.2023 07:00:18		2.21					4.2			128 L		
04.09.2023 08:00:46		2.18					4.5			129 L		0.51 L
03.09.2023 07:00:17		1.93 L	1.07 L	94 L			3.8			130 L		0.50 L
02.09.2023 07:00:44		2.37					4.4			130 L		0.55 L
01.09.2023 07:50:52		2.37		88 L			3.3 L	0.55 L		128 L		0.84 L
31.08.2023 07:00:25		2.49					2.9 L			130 L		
30.08.2023 07:00:45		2.78 H					3.0 L			128 L		
29.08.2023 07:00:40		2.72 H					3.0 L	0.52 L		129 L		0.28 L
28.08.2023 07:00:04		2.94 H					2.9 L			127 L		
27.08.2023 07:00:52		3.09 H					3.0 L			128 L		
26.08.2023 07:00:42		3.36 H					3.2 L			129 L		
25.08.2023 07:00:22		3.32 H		86 L			3.8			125 L		0.63 L
24.08.2023 07:00:39		3.18 H					4.3			129 L		
24.08.2023 07:00:05					23 L						<20 L	
23.08.2023 10:47:59		3.41 H		90 L			3.9	0.36 L		129 L		0.82 L
22.08.2023 13:43:33	3.25 H					3.5			128 L			

Enzyme	ALAT i.L...	ALAT i.S.	Alpha-A...	Alk.Pho...	alkalisc...	ASAT i....	ASAT i.S.	Gamma...	Gamma...	Lipase i...	Lipase	
11.09.2023 07:00:35		0.69 H			15.83 H		1.04 H		17.07 H			
07.09.2023 07:00:58		0.74 H	0.76		17.01 H		1.14 H		22.90 H		0.41	
04.09.2023 08:00:46		0.68 H			11.70 H		1.11 H		17.89 H		0.43	
03.09.2023 07:00:17		0.61 H			11.13 H		1.12 H		18.32 H		0.47	
31.08.2023 07:00:25		0.46	0.34 L		9.72 H		0.85 H		15.43 H		0.36	
28.08.2023 07:00:04		0.48	0.30 L		10.37 H		0.91 H		14.68 H		0.33	
26.08.2023 07:00:42		0.41	0.27 L		11.33 H		0.76 H		13.91 H		0.19 L	
25.08.2023 07:00:22		0.35			11.07 H		0.71 H		13.11 H		0.19 L	
22.08.2023 13:43:33	0.40			10.09 H		0.65 H		11.78 H		0.17 L		

Obr. 5. *Vyšetření hypofosfatemie (5)*



Diskuze

Zpětnou optikou po rešerši je nutné konstatovat, že naše pacientka představovala učebnicový příklad osoby s rizikem závažné hypofosfatemie, protože zde již v době přijetí byla přítomna mírná chronická hypofosfatemie (v důsledku výrazné kachexie a malnutrice kvůli malignímu onemocnění podjaterní krajiny a toxické chemoterapii) a následně došlo k akutnímu iatrogennímu vychýlení distribuce v důsledku intenzivní léčby hyperkalcemie, kde k hypofosfatemii vedly jak v rozhodující míře bisfosfonáty, tak částečně i diuretická léčba a dexamethason.

Obecně by se při záchytu hypofosfatemie bez zjevné příčiny měly kromě námi provedené laboratorní diagnostiky z krve (kompletní vyšetření elektrolytů včetně magnezia + PTH a vitamin D) vyšetřit i vylučování fosfátu močí. Lidské tělo může totiž ztrácet fosfát ve zvýšené míře i močí, např. v rámci osmotické diurézy (diabetes, při použití manitolu) nebo při primární hyperparatyróze. Vyšetření FGF23 stimulujícího fosfaturii nepatří k standardním ani běžně dostupným vyšetřením, ale k posouzení vylučování fosfátu močí nám postačí jednoduchý výpočet jeho frakční exkrece (Obr. 5) (5).

Vrátíme-li se k naší kazuistice, tak je vhodné zdůraznit i klinické projevy, jež by nás měly na hypofosfatemii upozornit. Příznaky naší pacientky byly totiž typické a můžeme si je představit jako nedostatek energie (ve formě ATP) v organismu. Kromě zde uvedených spíše nespecifických příznaků (celková slabost, zmatenost) byly popsány i symptomy připomínající Guillain Barré a dokonce i hematologické komplikace s nálezem hemolytické anémie nebo dysfunkce leukocytů i trombocytů (4).

Závěr

Nejdůležitějším bodem v diagnostice hypofosfatemie je ovšem na tuto elektrolytovou poruchu myslet a hladinu fosfátu u potenciálně rizikových pacientů pravidelně kontrolovat! Japonská studie zmíněná v úvodu ukazuje, že hypofosfatemie je typickým problémem onkologických pacientů a měli bychom tedy tuto spíše zanedbávanou elektrolytovou dysbalanci nepodceňovat.

Literatura u autora a na www.onkologiecs.cz

Atypický intradermálny hladkosvalový tumor (kožný leiomyosarkóm): opis prípadu

Vladimír Bartoš
Martinské bioptické centrum, s. r. o., Martin

Úvod: Atypický intradermálny hladkosvalový tumor, nazývaný aj kožný leiomyosarkóm, predstavuje veľmi zriedkavú onkodermatologickú jednotku. Vzhľadom na indolentné klinické správanie je klasifikovaný ako nádor s neurčitým malígnym potenciálom.
Kazuistika: 63-ročný muž pozoroval niekoľko rokov na extenzorovej strane hornej časti ľavej paže tumorózny kožný útvar vzhľadu prominujúcej papuly. Odstránený bol kompletne chirurgickou excíziou. Histologicky išlo o intradermálny nodul tvorený solídne rastúcou hladkosvalovou nádorovou populáciou, ktorá vykazovala ložiskové jadrové atypie, ľahko zvýšenú proliferačnú aktivitu a sporadické mitózy. Nález zodpovedal atypickému intradermálnemu hladkosvalovému tumoru. Pacient bol zaradený do onkodispenzárnej starostlivosti a klinicky ďalej sledovaný.
Záver: Atypický intradermálny hladkosvalový tumor/kožný leiomyosarkóm je nádor s veľmi priaznivou prognózou, ktorého kompletné chirurgické odstránenie je kuratívne. K zvýšenému riziku lokálnej recidívy dochádza pri infiltrácii podkožia. Nutné je však jeho striktné odlíšenie od podkožného leiomyosarkómu, ktorý predstavuje etiologicky odlišné a prognosticky omnoho závažnejšie onkologické ochorenie.

Kľúčové slová: atypický intradermálny hladkosvalový tumor, leiomyosarkóm, pilárny leiomyóm.

Atypical intradermal smooth muscle tumor (cutaneous leiomyosarcoma): a case report

Introduction: Atypical intradermal smooth muscle tumor, also called cutaneous leiomyosarcoma, represents a very rare oncodermatological entity. Due to indolent clinical behaviour it is classified as a tumor of uncertain malignant potential.
Case report: A 63year old man presented with a papular skin tumor arising on the extensor size of the upper part of his left arm. The patient claimed that the lesion had been growing for several years. The tumor was completely removed by surgical excision. Histology revealed an intradermal nodule composed of a solid neoplastic smooth muscle population that exhibits focal nuclear atypia, slightly increased proliferative activity and sporadic mitoses. The diagnosis of atypical intradermal smooth muscle tumor was established. The patient was subsequently referred to oncodispensary care and followed up clinically.
Conclusion: Atypical intradermal smooth muscle tumor/cutaneous leiomyosarcoma is a neoplasm with very favourable prognosis, whose complete surgical removal is curative. An increased risk of local recurrence occurs when the subcutis is involved. However, it is necessary to distinguish it from subcutaneous leiomyosarcoma, which represents an etiologically different and prognostically much more serious oncological disease.

Key words: atypical intradermal smooth muscle tumor, leiomyosarcoma, pilar leiomyoma.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(2):145-148**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.027**
Článek přijat redakcí: 12. 12. 2023
Článek přijat k tisku: 3. 1. 2024

MUDr. PhDr. Vladimír Bartoš, PhD., MPH
vladim.bartos@gmail.com

Úvod

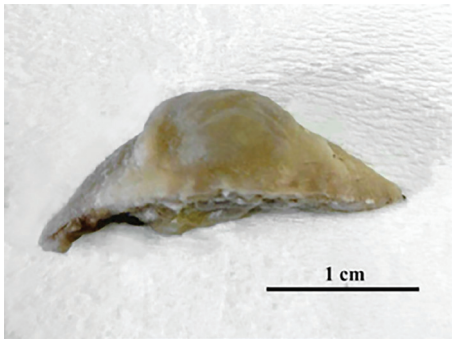
Nádory kože pochádzajúce z hladkej svaloviny sú vo všeobecnosti zriedkavé chorobné jednotky. Prevažnú väčšinu z nich predstavujú benígne lézie, ku ktorým patrí najmä pilárny, prípadne genitálny leiomyóm (1). Ich malígne formy sa vyskytujú len sporadicky. Do tejto kategórie možno zaradiť atypický intradermálny hladkosvalový tumor (atypical intradermal smooth muscle tumor, AISMT), pôvodne nazývaný kožný leiomyosarkóm (1). V roku 2011 však americkí patológovia Kraft a Fletcher (2) revidovali 84 prípadov kožných leiomyosarkómov a vzhľadom na ich indolentné klinické správanie navrhli skôr používať termín AISMT. Vo WHO klasifikácii nádorov kože z roku 2018 (1) je AISMT kategorizovaný ako nádor s neurčitým malígnym potenciálom (kód 8897/1). Treba však poznamenať, že aj v recentnej literatúre (3, 4) sa stále uprednostňuje tradičný názov kožný (dermálny, superficiálny) leiomyosarkóm. Aj v ďalšom texte budú tieto dva termíny používané ako synonymum. V českom a slovenskom písomníctve bol doteraz publikovaný iba jeden prípad kožného leiomyosarkómu (5). Vzhľadom na raritný výskyt a všeobecný nedostatok informácií o tomto nádore v našej literatúre autor v prezentovanom článku opisuje ďalší prípad z vlastnej praxe.

Kazuistika

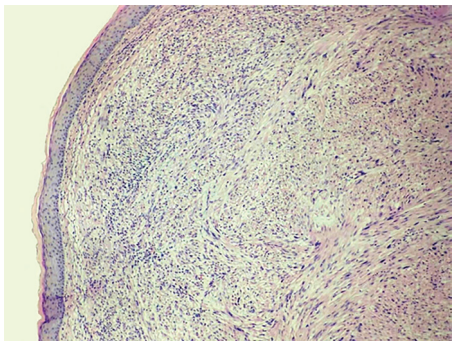
63-ročný muž pozoroval niekoľko rokov na extenzorovej strane hornej časti ľavej paže „bradavičku“, ktorú si pred mesiacov zatrhol. Odvtedy sa trocha zväčšila a ostala mierne bolestivá na tlak. Klinicky išlo o prominujúcu papulu rozmerov 10 × 10 × 7 mm pologuľovitého tvaru s hladkou epidermou, na povrchu s akcentovanou kapilárnou kresbou a centrálnou krustou. Dermatoskopicky boli viditeľné početné angiektázie na okraji, centrálne drobná keratóza, inak išlo o nepigmentovanú bezštruktúrnu areu. Klinicky sa zvažovala diagnóza dermatofibrómu, prípadne keratoakantómu. Pacient mal zároveň na koži trupu početnejšie solárne lentigá a drobné livídne papulky imponujúce ako kapilárne hemangiómy. V tom období mal aj chirurgicky odstránený subkutánny fibrolipóm na pravom ramene.

Útvar bol na dermatologickej ambulancii kompletne chirurgicky exstirpovaný a zaslaný na patologické vyšetrenie. Makroskopicky išlo o resekát kože s polypoidne rastúcim hnedobelavým tumorom najväčšieho rozmeru 12 mm (Obr. 1), na rezoch elastickej konzistencie homogénneho vzhľadu. Histologicky išlo o intradermálny nodul tvorený solídne rastúcou hladkosvalovou nádorovou populáciou (Obr. 2). Imunohistochemicky bol intenzívne pozitívny na dezmín (Obr. 3), h-caldesmon a alfa-hladkosvalový aktín a negatívny na ostatné vyšetrované imunomarkery (CD163, PGM1, myoD1, myogenín, CD34, STAT6). Nádorovobunková populácia vykazovala ložiskové atypie v zmysle anizonukleózy a hyperchromázie jadier (Obr. 4), ľahko zvýšenú proliferačnú aktivitu (Ki-67 index do 20 %) a veľmi ojedinelé mitózy (Obr. 5). V jednom úseku sa vyskytovala incipientná nekróza nádorového tkaniva. Tumor rástol expanzívne s ostrým ohraničením od okolitej kolagénnej väzivovej strómy (Obr. 6). Bez lymfovaskulárnej či perineurálnej nádorovej propagácie. Nález zodpovedal atypickému intradermálnemu hladkosvalovému tumoru (syn. kožný leiomyosarkóm). Odstránený bol celý s minimálnou vzdialenosťou nádorových štruktúr od resekčného okraja 6,0 mm. Vzhľadom na expanzívny charakter rastu, ohraničenosť a „low-grade“ vzhľad lézie bola excízia považovaná za dostatočnú bez potreby ďalšej

Obr. 1. *Resekát kože s papulomatóznou tumoróznou léziou (po fixácii vo formalíne)*



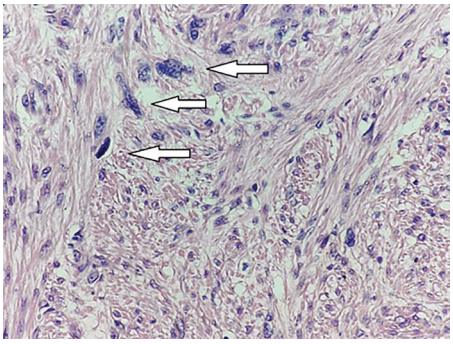
Obr. 2. *Solídny intradermálne rastúci nádor. Povrchová epiderma je intaktná (farbenie hematoxylín & eozín, obj. 10×)*



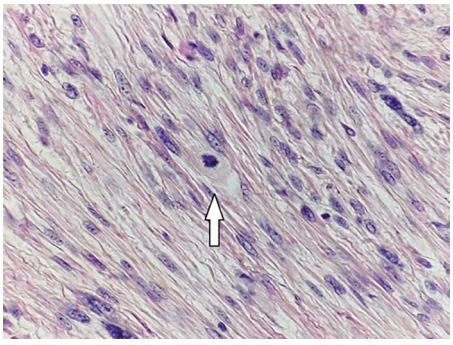
Obr. 3. *Nádorový nodul imunohistochemicky pozitívny pri dôkaze dezmínu (obj. 4×)*



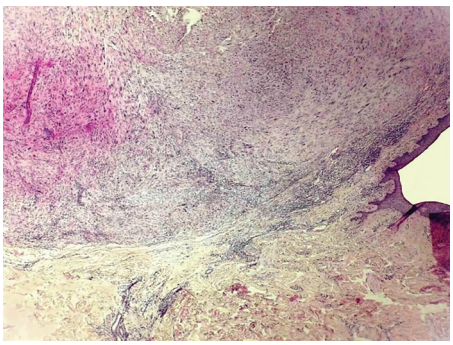
Obr. 4. *Detail na hladkosvalovú nádorovú populáciu s ložiskovými jadrovými atypiami (šípky) (farbenie hematoxylín & eozín, obj. 40×)*



Obr. 5. *Detail na mitózu (šípka) v nádorovobunkovej populácii (farbenie hematoxylín & eozín, obj. 40×)*



Obr. 6. *Hlboká časť intradermálne rastúceho nádoru bez zasahovania do podkožia (farbenie hematoxylín & eozín, obj. 10×)*



chirurgickej intervencie. Pacient bol následne zaradený do ambulantnej onkodispenzárnej starostlivosti.

Diskusia

AISMT predstavuje asi 2–3 % všetkých sarkómov kože (3) a v rámci tejto skupiny je po dermatofibrosarcoma protuberans a Kaposiho sarkóme treťou najčastejšou entitou (4). Zvyčajne sa vyskytuje u starších mužov okolo šiestej dekády života s pomerom mužov a žien 3–4 : 1 (1, 2, 6, 7). Najčastejšie vzniká na končatinách, najmä na dolných (1, 2, 6, 7), ale niektoré práce (8, 9) potvrdili predilekciu na hlave a krku. Klinicky sa prejavuje ako solitárny pomaly rastúci, často palpačne bolestivý kožný uzol (1, 4). Histologicky pozostáva z intradermálne lokalizovanej, nodulárne alebo difúzne rastúcej populácie relatívne uniformných hladkosvalových buniek, ktoré môžu invadovať aj do povrchových úsekov podkožia (1, 2, 7–9). Svojim vzhľadom často pripomína benígny pilárny leiomyóm, ktorý ako prvý pripadá do úvahy v rámci diferenciálnej diagnózy. V porovnaní s ním je však celulárnejší a vykazuje minimálne ľahký stupeň atypií so sporadickými mitózami (1). Kritériami stanovenia diagnózy AISMT sú: primárne intradermálne rastúci hladkosvalový nádor s nanajvýš len čiastočným zasahovaním do subkutánneho tuku, prítomnosť ≥ 1 mitóz na 10 zorných polí pri veľkom rozlíšení a výskyt ďalších atypických morfologických znakov ako sú pleomorfia jadier, atypické mitotické figúry, nekrózy či perineurálna propagácia (7). Okrem toho AISMT vzniká takmer vždy solitárne, ale kožný leiomyóm je vo viac ako polovici prípadov multifokálny (2). V literatúre sú ojedinele opísané aj prípady atypických/symplastických leiomyómov kože sprevádzaných výraznejšou bunkovou pleomorfiou, ale vzhľadom na ich nejednoznačné a slabo reprodukovateľné diagnostické kritériá je vhodnejšie ich zaradenie do kategórie AISMT (2).

Z praktického hľadiska je nutné striktne rozlišovať kožný (dermálny) a podkožný (subkutánny) leiomyosarkóm. Obidva tumory sa síce často zahrňujú spoločne do skupiny „nádorov kože a podkožia“, ide však o samostatné nozologické jednotky s viacerými klinicko-patologickými odlišnosťami (Tabuľka 1) (2–4, 6–8, 10, 11). Ako už bolo spomenuté, pokým AISMT je klasifikovaný ako nádor s neurčitým biologickým správaním (1), podkožný leiomyosarkóm je už vo WHO klasifikácii „soft tissue“ nádorov (12) kategorizovaný ako invazívna malígna neoplázia (kód 8890/3). AISMT histogeneticky pochádza z mm. arrectores pillorum, prípadne z dartoických svalov v genitálnej oblasti, podkožný leiomyosarkóm vzniká zo steny krvných ciev (3, 8, 10). AISMT sa častejšie vyskytuje u mužov, pri podkožnom leiomyosarkóme je postihnutie obidvoch pohlaví rovnaké (2, 6, 7). AISMT má menšie rozmery a zvyčajne je slabo ohraničená s infiltratívnymi okrajmi, podkožný leimyosarkóm je väčší a rastie skôr vo forme ohraničeného nodulu (3, 4). Z onkologického hľadiska je však najdôležitejší rozdiel medzi týmito dvomi nádormi v ich biologickom správaní a prognóze. Obidva nádory môžu lokálne recidivovať, ale pokým je riziko vzniku vzdialených metastáz pri AISMT minimálne až otázne (priemerne 4,2 %), podkožný leiomyosarkóm má vysoký metastatický potenciál (43,2 %), čo sa odzrkadľuje aj na celkovej špecifickej mortalite (3,3 % pri AISMT vs. 37,8 % pri podkožnom leiomyosarkóme) (11).

Tab. 1. *Základné klinicko-patologické rozdiely medzi AISMT/kožným leiomyosarkómom a podkožným leiomyosarkómom (ref. 2–4, 6–8, 10, 11)*

	AISMT/kožný leiomyosarkóm	Podkožný leiomyosarkóm
Priemerný vek pacientov	54,8–61 r. (2, 6, 7)	59,7 r. (6)
Pomer muži/ženy	2,3–4,3 : 1 (2, 6, 7)	1 : 1 (6)
Pôvod nádoru	musculus arrector pilli (3, 8, 10)	svalovina steny podkožných ciev (3, 8, 10)
Priemerná veľkosť nádoru	1,3–1,5 cm (2, 6)	3,9–4,9 cm (6, 8)
Charakter nádorového rastu	skôr infiltratívny (3, 4)	skôr ohraničený (3, 4)
Lokalita ***Hlava a krk*** ***Trup*** ***Končatiny***	 4–25 % (2, 6, 7) 10–39 % (2, 6, 7) 52–65 % (2, 6, 7)	 18 % (6) 30 % (6) 52 % (6)
Priemerný Ki-67 index	30 % (10)	60 % (10)
Priemerný mitotický index	4,6–11 mitóz na 10 HPF (2, 10)	7,5 mitóz na 10 HPF (10)
Vznik lokálnej recidívy	priemerne 24,4 % (11) (14,2–52,9 %)	priemerne 36,6 % (11) (18,2–50 %)
Vznik metastáz	priemerne 4,2 % (11) (0–14,2 %)	priemerne 43,2 % (11) (26,2–66,6 %)
Špecifická mortalita	priemerne 3,3 % (11) (0–23,5 %)	priemerne 37,8 % (11) (9–70 %)

Čo sa týka klinických údajov a manažmentu, tie sú pri kožnej a podkožnej forme leiomyosarkómu menej známe v porovnaní s omnoho častejšie sa vyskytujúcimi leiomyosarkómami viscerálnych orgánov a hlbokých mäkkých tkanivových štruktúr. Systematický prehľad odporúčaní (guidelines) v tejto oblasti recentne publikovali nemeckí autori (3). Základnou liečbou AISMT je kompletné chirurgické odstránenie lézie so širokým lemom intaktného tkaniva. Najdôležitejším prognostickým parametrom je stav resekčných okrajov, ktorý sa v niektorých štúdiách (2, 7) preukázal ako jediný štatisticky signifikantný prediktor lokálnej rekurencie. V pôvodnej práci autorov Kraft a Fletcher (2) mali z 34 nerecidivujúcich nádorov „pozitívne“ resekčné okraje iba tri z nich. Na druhej strane, zo súboru 13 nádorov, ktoré neskôr recidivovali a u ktorých bol známy stav resekčných okrajov, mali takmer všetky (n = 12) „pozitívne“ resekčné okraje a jeden „úzke“ resekčné okraje < 2 mm. Aj iná štúdia (6) potvrdila omnoho častejšie lokálne recidívy u nádorov chirurgicky exstirovaných s resekčnými okrajmi < 1 cm v porovnaní s resekčnými okrajmi ≥ 1 cm, pričom nádory odstránené Mohsovou mikrografickou chirurgiou nerecidivovali vôbec. Podľa aktuálnych „guidelines“ (3) je pri chirurgickej exstirpácii kožného (ale aj podkožného) leimyosarkómu optimálny 1 cm široký „bezpečnostný“ lem, pri ktorom je riziko vzniku lokálnej recidívy minimálne. Ďalším nepriaznivým prognostickým faktorom pri AISMT je nádorové postihnutie subcutis. Massi et al. (9) sledovali, či sa klinické správanie „čiste“ intradermálnych kožných leiomyosarkómov odlišoval od kožných leiomyosarkómov s minimálnym subkutánnym postihnutím. V druhej skupine pozorovali trojnásobne vyššiu pravdepodobnosť vzniku lokálnej recidívy v porovnaní s „čiste“ intradermálnymi leiomyosarkómami (18,1 % vs. 6,2 %). V tomto kontexte niektorí autori polemizujú (8, 9), či by nebolo vhodné vyhraniť termín

AISMT pre „čiste" intradermálne rastúce lézie a termín kožný leiomyosarkóm pre intradermálne nádory zasahujúce aj do podkožia. Indikácia adjuvantnej lokálnej rádioterapie pri AISMT ostáva diskutabilná. V nedávnej austrálskej štúdii (8) analyzujúcej súbor kožných a podkožných leiomyosarkómov nebol dokázaný štatisticky významný rozdiel v 5-ročnom prežívaní bez progresie u nádorov s alebo bez adjuvantnej rádioterapie. Ani iní autori (6) nepotvrdili benefit lokálnej radiačnej terapie. Napriek tomu môže byť adjuvantná rádioterapia voľbou pri kožných leiomyosarkómoch s „pozitívnymi" resekčnými okrajmi, pri veľkých nádoroch > 5 cm alebo pri recidivujúcich léziách (3).

Pri kožnom aj podkožnom leiomyosarkóme vznikajú lokálne recidívy často až po veľmi dlhej dobe od liečby primárnej lézie. V jednej štúdii (6) bol priemerný interval vzniku recidívy u kožného leiomyosarkómu 8,9 rokov (od 7,5 mesiacov po 34 rokov) a u podkožného leiomyosarkómu 4,6 rokov (od 2 mesiacov po 20 rokov). Z toho vyplýva potreba dlhodobého „follow-up" pacientov. V prípade AISMT sa odporučuje (3) klinické sledovanie počas prvých dvoch rokov každých 6 mesiacov a počas nasledujúcich 3–5 rokov každých 12 mesiacov. Pri nesuspektnom lokálnom náleze nie je potrebné USG vyšetrenie miesta jazvy. V prípade podkožného leiomyosarkómu a recidivujúceho leiomyosarkómu kože či podkožia sa odporučuje (3) klinické sledovanie počas prvých dvoch rokov každé 3 mesiace s vykonaním USG vyšetrenia miesta jazvy každých 6 mesiacov a počas nasledujúcich 3–5 rokov sledovanie každých 6 mesiacov vrátane vykonania USG vyšetrenia oblasti jazvy. Zobrazovacie vyšetrenia viscerálnych orgánov (CT hrudníka, brucha) by mali byť realizované (3) pri podkožnom leiomyosarkóme, pri suspektnom USG náleze miesta jazvy a pri recidivujúcich leiomyosarkómoch.

Na doplnenie je potrebné ešte spomenúť, že pri diagnóze leiomyosarkómu kože a podkožia treba uvažovať aj o možnom sekundárnom metastatickom postihnutí. Kožné metastázy leiomyosarkómu sú veľmi nepriaznivý indikátor progresie primárnej lézie, ktorá zvyčajne pochádza z retroperitonea, maternice alebo zo subfasciálnej oblasti končatín (4, 11). Prognóza pacientov je veľmi zlá s priemerným prežívaním len 16 mesiacov po odhalení metastáz (4).

Záver

Atypický intradermálny hladkosvalový tumor/kožný leiomyosarkóm je nádor s indolentným klinickým správaním a veľmi priaznivou prognózou, ktorého kompletné chirurgické odstránenie je kuratívne. K zvýšenému riziku lokálnej recidívy dochádza pri infiltrácii podkožia, ktoré by malo byť vždy spomenuté v bioptickom náleze. Nutné je však jeho striktné odlíšenie od podkožného leiomyosarkómu, ktorý predstavuje etiologicky rozdielne a prognosticky omnoho závažnejšie onkologické ochorenie.

LITERATÚRA

1. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. 4th Edition, IARC:Lyon;2018:p.328-330.
2. Kraft S, Fletcher CDM. Atypical intradermal smooth muscle neoplasms: Clinicopathologic analysis of 84 cases and a reappraisal of cutaneous „leiomyosarcoma". Am J Surg Pathol. 2011;35(4):599-607.
3. Helbig D, Dippel E, Erdmann M, et al. S1-guideline cutaneous and subcutaneous leiomyosarcoma. J Dtsch Dermatol Ges. 2023;21(5):555-563.
4. Soares Queirós C, Filipe P, Soares de Almeida L. Cutaneous leiomyosarcoma: a 20-year retrospective study and review of the literature. An Bras Dermatol. 2021;96(3):278-283.
5. Strouhalová I, Drlík L, Pock L. Kožní leiomyosarkom – popis případu. Čes-slov Derm. 2018;93(1):17-19.
6. Winchester DS, Hocker TL, Brewer JD, et al. Leiomyosarcoma of the skin: clinical, histopathologic, and prognostic factors that influence outcomes. J Am Acad Dermatol. 2014;71(5):919-925.
7. Hall BJ, Hrossmann AH, Webber NP, et al. Atypical intradrmal smooth muscle neoplasms (formerly cutaneous leiomyosarcomas): Case series, immunohistochemical profile and review of the literature. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2013;21(2):132-138.
8. Wong GN, Webb A, Gyorki D, et al. Cutaneous leiomyosarcoma: dermal and subcutaneous. Australas J Dermatol. 2020;61(3):243-249.
9. Massi D, Franchi A, Alos L, et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma: clinicopathological analysis of 36 cases. Histopathology. 2010;56(2):251-262.
10. Aneiros-Fernandez J, Antonio Retamero J, Husein-Elahmed H, et al. Primary cutaneous and subcutaneous leiomyosarcomas: evolution and prognostic factors. Eur J Dermatol. 2016;26(1):9-12.
11. Rodríguez-Lomba E, Molina-López I, Parra-Blanco V, et al. Clinical and histopathologic findings of cutaneous leiomyosarcoma: Correlation with prognosis in 12 patients. Actas Dermosifiliogr. 2018;109:140-147.
12. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. 5th Edition. Lyon: IARC. 2020;3:195-197.

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

Strategie zvládání u onkologicky nemocných seniorů – implikace pro ošetřovatelskou péči

Olga Klepáčková, Jana Gabrielová, Martina Černá
Katedra sociální práce, Vysoká škola polytechnická Jihlava

Senioři s onkologickým onemocněním tvoří mezi pacienty početnou nehomogenní skupinu se specifickými charakteristikami, které souvisí i s jejich způsobem zvládání zátěže. Tyto strategie, jak se s náročnou životní situací vyrovnat, jsou ovlivněny nejen typem onemocnění, celkovou náročností léčby a prognózou, ale rovněž biopsychosociálními faktory, které se typicky pojí s obdobím stáří, osobnostními charakteristikami a předchozími životními zkušenostmi. Strategie zvládání zátěže onkologicky nemocného seniora představují aspekt, který svým vlivem zasahuje do všech oblastí komplexní individuální péče, včetně ošetřovatelské. Jeho reflexe může přispět k efektivnějšímu zvládání komplexnosti situace takového pacienta i zvýšení kvality jeho života.

Klíčová slova: geriatrický pacient, onkologické onemocnění, senior, strategie zvládání, zátěž.

Coping strategies in older adults with cancer – implications for nursing care

Older adults with cancer represent a large non-homogeneous group of patients with specific characteristics that also relate to their coping with stress and challenging life situations. These coping strategies are affected not only by the type of disease, overall difficulty of treatment, and prognosis but also by biopsychosocial factors typically associated with old age, personality characteristics, and previous life experiences. Strategies for managing the stress of older adults with cancer represent an effect that, by its impact, interferes with all areas of complex care, including nursing. Its reflection can contribute to more effective management of the complexity of such a patient's situation and increase the quality of his life.

Key words: geriatric patient, cancer, older adult, coping strategy, stress.

Úvod

Onkologicky nemocní senioři se musí vyrovnat kromě tohoto onemocnění a léčby současně s procesem stárnutí, který je zpravidla provázen mimo jiné nárůstem komorbidit, četnými významnými životními změnami a ztrátami a bilancujícím postojem. Mnozí senioři jsou sociálně izolovaní, a právě osamělost a nedostatek sociální podpory patří k hlavním aspektům, které mohou významně ovlivnit jejich schopnost zvládat situaci spojenou s léčbou i kvalitu jejich života. Ve vztahu k onkologickému onemocnění se u seniorů ve vyšší míře objevují mylné představy spojené obecně s povahou a prognózou nádorových onemocnění a jejich léčbou a v širším pojetí i s nevyhnutelným utrpením. V porovnání s mladšími pacienty také mají častěji již v době potvrzení diagnózy pokročilé onemocnění, mnohdy s neresekabilním tumorem a/nebo mnohočetným metastatickým postižením. Oproti mladším pacientům naopak mohou senioři čerpat ze svých životních zkušeností, moudrosti, resilience a zdrojů podpory, které se jim osvědčily dříve při zvládání jiné náročné situace (1, 2). Zjištění onkologického onemocnění obecně mívá na starší pacienty v některých aspektech méně nepříznivý

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(2):149-151**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.028**
Článek přijat redakcí: 10. 9. 2023
Článek přijat k tisku: 2. 10. 2023

Bc. Olga Klepáčková
olga.klepackova@vspj.cz

dopad než na mladší jedince, zejména co se týče překvapení ze zjištění onemocnění nebo přijetí role pacienta (6). Dle výsledků zahraničních studií existuje vztah mezi strategií zátěže, kterou jedinec využívá a kvalitou života včetně jeho vnímání nemoci, rozhodování a každodenního prožívání nebo míry úzkosti a depresivnosti (3, 4, 5).

Metodika

Příspěvek je koncipován jako tradiční přehledový text, jehož hlavním cílem bylo zmapovat dosavadní poznatky k danému tématu, zvýšit povědomí o této problematice a podpořit propojení pomezí zdravotní, resp. ošetřovatelské praxe se zdravotně-sociální oblastí. K jeho zpracování bylo využito převážně zahraničních odborných informačních zdrojů. Ty byly vyhledány pomocí elektronických databází PubMed, ScienceDirect, Web of Science a Google Scholar. Zdroje byly vyhledávány v anglickém a českém jazyce s datem publikování od roku 2013 po současnost a s pomocí těchto klíčových slov: coping strategy, illness/disease, older adults/elderly, cancer, nursing care. K následné obsahové analýze bylo poté z textů, jež splňovaly kritéria inkluze (dostupnost v plné verzi, specializace onkologie, cílová skupina geriatrických pacientů, kontext ošetřovatelské péče), vybráno celkem 18 materiálů.

Strategie zvládání u nemocných seniorů

Zvládání (coping) představuje individuální způsob snahy o zvládnutí stresové, zátěžové nebo krizové situace a *„neustále se měnící kognitivní a behaviorální úsilí zaměřené na zvládání specifických vnějších a/nebo vnitřních požadavků, které jsou jedincem hodnoceny jako přetěžující nebo přesahující jeho zdroje“* (11). Uplatňuje se v případech, kdy musí daný jedinec vzhledem k okolnostem a své odolnosti vyvinout ke zvládnutí dané situace zvýšené úsilí (12, 13). Dle základního dělení se copingové strategie rozlišují na odklonové a příklonové. Pro odklonové je charakteristické vypořádání se se stresující událostí přes pasivní, nepřímé, dokonce i vyhýbavé chování, popření, fantazii, vinění sebe či druhých. Naopak příklonová copingová strategie se orientuje na využívání aktivních, přímých a na cíl orientovaných činností, např. vyhledávání informací, aktivní řešení problému, plánování nebo vyhledání sociální opory (14). Individuální volba strategie zvládání včetně preference odklonové nebo příklonové strategie je u nemocných seniorů dle výzkumných zjištění pravděpodobně ovlivněna kromě jiných aspektů také typem nemoci (15). Zahraniční studie zaměřené na strategie zvládání u nemocných seniorů se již zaměřily mimo jiné na onkologické onemocnění (8), chronické postižení páteře (16) nebo zkušenosti s bolestí (17). U seniorů s chronickým postižením páteře se například prokázalo převažující využívání následujících copingových strategií: rozptýlení, omezení, prevence, pohyb, zmírnění bolesti a vyhýbání se (únik). Preferovanými strategiemi většiny participantů byly krátkodobé, reaktivní strategie zahrnující rozptýlení (definováno jako krátkodobá změna aktivity nebo pozornosti při přítomnosti spinálních příznaků) a omezení (definováno jako snížení nebo zastavení činnosti za účelem snížení současných nebo probíhajících spinálních symptomů). Proaktivní, dlouhodobé strategie zahrnovaly prevenci a pohyb. Strategie zaměřené na zmírnění bolesti mohou vyžadovat interakci s poskytovateli zdravotní péče, zatímco strategie zaměřené na únik měly za následek odpojení a izolaci od ostatních lidí a aktivit (16). V průběhu onemocnění jsou strategie zvládání různě adaptovány vzhledem k fyzickým, psychosociálním, duchovním, ekonomickým a environmentálním potřebám jedince (14).

Strategie zvládání u onkologicky nemocných seniorů

„Na rozdíl od mladších pacientů s onkologickým onemocněním, kteří jsou obvykle zahrnuti péčí a pozorností, starší pacient si musí mnohokrát se situací poradit víceméně sám“ (2).

Biopsychosociální faktory, které se typicky pojí s obdobím stáří, mohou do značné míry limitovat schopnost seniora zvládat zátěž spojenou s onkologickým onemocněním. To ve svém důsledku negativně ovlivňuje nejen jeho momentální prožívání a psychický i fyzický stav, ale především celkovou kvalitu života (8). Výrazný distres je u seniorů s onkologickým onemocněním obvyklý, na rozdíl od mladších pacientů ale není pro seniory zpravidla typický proaktivní přístup, což se projevuje i ve volbě konkrétních strategií zvládání zátěže, které preferují (1). To, jaké strategie senior volí, často do značné míry ovlivňuje lokalizace a rozsah onemocnění a s tím související celková náročnost léčby a prognóza. V případě lokalizovaného (resekovatelného) onemocnění jsou obvyklejší strategie orientované na problém, zatímco u pokročilého, diseminovaného onemocnění se dostávají do popředí strategie orientované na emoce. S progresí onemocnění je obvyklé využívání kombinace strategií, nikoli jen jedné (9). Výzkumy potvrzují, že klíčovou roli mají pro onkologicky nemocné seniory ***strategie zaměřené na získání emoční a sociální podpory***, které se současně osvědčují jako nejefektivnější, s prokazatelně pozitivním vlivem na kvalitu jejich života a celkovou pohodu (4, 7, 8). Není výjimkou, že onkologicky nemocný senior je současně primární pečující osobou o svého blízkého, a pacientům v takové situaci by měla být věnována intenzivnější pozornost. Jejich potřeby zvláště v oblasti sociální podpory mohou být zvýšené, zároveň může nutnost péče o druhého výrazně ovlivňovat jejich zdravotní stav, rozhodování ve vztahu k vlastní léčbě i strategie zvládání zátěže, které tyto senioři volí (8). ***Pozitivní přerámování*** je další běžnou strategií, kterou často využívají i pacienti v paliativní péči (4). Zejména u starších pacientů představuje běžnou a vyhledávanou strategii zvládání zátěže také víra nebo duchovní život, resp. ***strategie zvládání založená na duchovních hodnotách*** (1, 5). Ta může mít značný pozitivní potenciál ve vztahu k celkové kvalitě života i specificky v oblasti jak duševního, tak fyzického zdraví. Současně ale může představovat riziko, pokud daný jedinec pokládá nemoc, infaustní prognózu nebo jiné nepříznivé okolnosti za důsledek svého hříchu, Boží trest nebo nedostatek Boží lásky a trápí se sebeobviňováním (9). ***Sebeobviňování***, pocity studu a viny se také častěji objevují u pacientů s určitým typem nádorového onemocnění v kontextu s jejich osobní anamnézou (např. kouření, rizikové sexuální chování, zanedbávání preventivních prohlídek) (4). K dalším obvyklým strategiím patří u seniorů s onkologickým onemocněním ***rezignace, pasivní přijetí situace a popření***, které však dle výzkum-

ných zjištění korelují se sníženou kvalitou života (4).

Implikace pro ošetřovatelskou péči

Somatické symptomy jako projev emočního stresu a bolesti

Psychosociálním potřebám geriatrických pacientů obecně bývá věnována spíše nedostatečná pozornost, a v důsledku toho u nich dochází k neúměrnému, nejednou nerozpoznanému a neřešenému emočnímu strádání. Tato emoční bolest a úzkost, která je mnohdy úzce spjatá s osamělostí, se u této skupiny pacientů velmi často manifestuje rozličnými somatickými symptomy (2). Psychosociální projevy včetně projevů vztahujících se k využívané strategii zvládání zátěže mohou být zaměněny nebo nepřesně interpretovány jako symptom duševního onemocnění (nejčastěji klinické deprese či úzkostné poruchy) nebo demence. Projevy stresu, emoční bolesti nebo úzkosti (např. v důsledku osamělosti, obav či bilancování) také mohou být chybně přisuzovány stáří jako jeho přirozená součást (1). Důležitá je multidisciplinární spolupráce s důrazem na péči v oblasti duševního zdraví a zdravotně-sociální oblasti včetně prevence zaměřené na psychické a sociální faktory.

Podpora autonomie pacienta

Geriatričtí pacienti obecně mívají omezenou možnost volby, ať už z důvodu nedostatku informací, (nadměrné) aktivity člena rodiny (často dospělého dítěte, který přebírá roli rozhodování), nebo nedostatečného zohlednění jejich potřeb a limitů. Respekt k jejich volbě, nejen s ohledem na zdraví a nemoc, ale také k jejich individuálnímu způsobu zvládání zátěže, reakci na stresory, zároveň s podporou v udržení pocitu vlastní kontroly nad svým prožíváním a rozhodováním by měly tvořit přirozenou součást geriatricky poučené ošetřovatelské péče (2, 9). Implementován by měl být v rámci možností důraz na silné stránky pacienta (7). Pacienti také kladně vnímají možnost poskytnutí více času, např. při vysvětlování či rozhodování, nebo poskytnutí dostatečného množství informací podle své potřeby a preferencí. Je třeba přitom zohlednit, že se mnozí sami nezeptají na vše, co by rádi věděli, a potřebují k tomu impuls zvenčí (6).

Prevence a edukace

Klíčová je včasná identifikace pacientů, kteří jsou schopni zvládat svoji situaci jen obtížně či zcela nedostatečně, pacientů využívajících maladaptivní strategie zvládání zátěže a zvláště zranitelných seniorů s ohledem na míru jejich stresu, odolnost a stabilitu ve zvládání zátěže. Součástí je identifikace rizikových a protektivních faktorů konkrétního pacienta a dle možností jejich implementace do plánu ošetřovatelské péče (3, 4, 5, 7, 8, 17). Předpokladem je porozumění adaptivním a maladaptivním strategiím zvládání zátěže u onkologicky nemocných seniorů a jak mohou konkrétní strategie zvládání zátěže ovlivnit jejich postoj k léčbě a péči (3). Ke každému nemocnému seniorovi je nutné přistupovat se zřetelem k možnému rozvoji geriatrické křehkosti, resp. tzv. velkých geriatrických syndromů. Jejich důsledkem je obvykle skokové zhoršení celkového stavu a zejména pokles soběstačnosti. Nutná bývá nejen změna strategie léčby onkologického onemocnění (a komorbidit) k paliativnímu přístupu (18), ale u pacienta dochází i k zásadním změnám v psychickém stavu a sociálním fungování.

V rámci ošetřovatelské praxe je důležitá také připravenost k poskytnutí vhodné podpory při očekávaném období se zvýšenou zátěží, resp. správné posouzení a zohlednění možných nestandardních projevů v takovém období (např. před operací, při relapsu nebo významných životních změnách, např. stěhování, onemocnění člena rodiny, finančních potížích apod.). Neméně podstatnou roli má podpora seniora, aby nezanedbával své ostatní zdravotní problémy nebo podpora pravidelného zapojení rodiny či jiných blízkých osob do péče (2). Zde je třeba zohlednit skutečnost, že senioři obecně v menší míře používají internet, což je limituje nejen v přístupu k online informacím, ale rovněž ke zdrojům sociální podpory včetně kontaktu s ostatními pacienty v obdobné situaci, např. v rámci pacientských skupin (8).

Závěr

Komplexní péče o onkologicky nemocného seniora mnohdy zahrnuje úkony a intervence na pomezí ošetřovatelské, psychosociální a zdravotně-sociální péče a jejich přirozenou součást by mělo tvořit také zohlednění individuálního způsobu zvládání zátěže. Pozornost věnovaná praktickým a psychosociálním faktorům, které tvoří celkovou životní situaci konkrétního pacienta, pomůže identifikovat, jaká strategie – nebo jejich kombinace – mu v dané situaci a období nejefektivněji pomáhá a přispívá k jeho celkové pohodě a zvýšení kvality života. Včasné identifikování maladaptivní strategie a jejích případných negativních důsledků pak může zajištěním vhodné formy podpory nebo odborné pomoci předejít vážnějšímu dopadu. Nezastupitelné místo má v této oblasti nejen reflexe problematiky v rámci ošetřovatelského procesu a plánu ošetřovatelské péče, ale především úzká mezioborová spolupráce včetně spolupráce s rodinou pacienta.

LITERATURA

1. Estape T. Cancer in the elderly: Challenges and barriers. Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing [online]. 2018;5(1):40-42. [cit. 8-7-2023]. doi: 10.4103/apjon.apjon_52_17.
2. Alon S. Psychosocial Challenges of Elderly Patients Coping With Cancer. Journal of Pediatric Hematology/Oncology [online]. 2011;33(Supplement 2):112-114. [cit. 9-7-2023]. doi: 10.1097/MPH.0b013e318230ddcb.
3. Vargas-Román K, et al. Coping Strategies in Elderly Colorectal Cancer Patients. Cancers [online]. 2022;14(3):608. [cit. 2023-08-23]. doi: 10.3390/cancers14030608.
4. Nipp RD, et al. The relationship between coping strategies, quality of life, and mood in patients with incurable cancer. Cancer [online]. 2016;122(13):2110-2116 [cit. 24-8-2023]. doi: 10.1002/cncr.30025.
5. Kahana E, et al. Elderly Cancer Survivors Reflect on Coping Strategies During the Cancer Journey. Journal of Gerontology & Geriatric Research [online]. 2016;5(5) [cit. 25-8-2023]. doi: 10.4172/2167-7182.1000337.
6. Hernández R, et al. Differences in coping strategies among young adults and the elderly with cancer. Psychogeriatrics [online]. 2019;19(5):426-434. [cit. 28-8-2023]. doi: https://doi.org/10.1111/psyg.12420.
7. Van EE B. Open Wounds and Healed Scars. Cancer Nursing [online]. 2019;42(3):190-197. [cit. 29-08-2023]. doi: 10.1097/NCC.0000000000000575.
8. Kadambi S, et al. Social support for older adults with cancer: Young International Society of Geriatric Oncology review paper. Journal of Geriatric Oncology [online]. 2020;11(2): 217-224 [cit. 2-9-2023]. doi: 10.1016/j.jgo.2019.09.005.
9. Fritze FTP, et al. Aspects of coping in adult and elderly patients with cancer. Saúde e Pesquisa [online]. 2023;16(1):e-11278. [cit. 28-8-2023]. doi: 10.17765/2176-9206.2023v16n1.e11278.

Další literatura u autorky a na www.onkologiecs.cz

Stručná historie léčby karcinomu ovaria

Monika Náležinská, Renata Kalábová, Josef Chovanec
Oddělení gynekologické onkologie, Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Přehled sumarizuje dostupná dohledatelná fakta o léčbě karcinomu ovaria na území současné České republiky, která pocházejí z archivu pracoviště autorů v listinné podobě a z digitalizovaných časopisů v internetové databázi Medvik. Uvedena je stručná historie využití dosud známých metod onkologické terapie karcinomu ovaria: onkologická chirurgie, radioterapie, konvenční systémová léčba, imunoterapie, cílená terapie.

Klíčová slova: karcinom ovaria, intraperitoneální chemoterapie, cytembena, radiokoloid zlata ^{198}Au, BCG vakcíny, imunoterapie.

Brief history of ovarian cancer treatment

In this article we present an overview of available facts about the treatment of ovarian cancer in the territory of the current Czech Republic. We used data stored in paper form in the mother institute of the authors as well as data from the internet database Medvic. We present a brief history of all known therapeutical modes in ovarian cancer treatment: cytoreductive surgery, radiotherapy, systemic chemotherapy, immunotherapy, target therapy.

Key words: ovarian cancer, intraperitoneal chemotherapy, cytembena, radio colloid gold ^{198}Au, BCG vaccination, immunotherapy.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Úvod

Na začátku záměru sumarizovat poznatky z léčby karcinomu ovaria v Rakousko-Uhersku, Československu až k soudobým postupům byla naivní představa, že pročtením dobové odborné literatury (například v digitalizované podobě v databázi Medvik) se takový přehled nekomplikovaně vytvoří. V podstatě se nám podařilo zdokumentovat vývoj léčebných postupů na mateřském pracovišti, a to díky archivaci odborných sdělení a především sborníků přednášek z Brněnských onkologických dnů, které se pravidelně ročně pořádají od roku 1976 s účastí mnoha pracovišť v tehdejším Československu. Vytvořit historický přehled léčebných postupů na území současné České republiky by znamenalo projít archivy fakultních nemocnic – respektive jeho gynekologicko-porodnických klinik a získat informace o tamních postupech. Uvedené informace se tedy především vztahují na terapeutické protokoly Masarykova onkologického ústavu v Brně (MOÚ), jehož dřívější název do konce roku 1990 zněl Výzkumný ústav klinické a experimentální onkologie (VÚKEO). Záměrem sdělení je především připomenout terapeutické postupy, které byly ve své době úspěšné, a připomenout výzkumníky a lékaře, kteří se léčbou karcinomu ovaria zabývali. Více prostoru jsme ve sdělení věnovali zapomenutému preparátu cytembena z Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii v Praze ve spolupráci s pražskými klinikami a vývoji cytostatik v Lachemě Brno s onkology VÚKEO.

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba karcinomu vaječníku je dosud nepřekonanou základní metodou s jednoznačným prognostickým dopadem v léčbě primárního onemocnění i recidiv. Má charakter status quo. Dominantní metodou je otevřená pánevní a břišní operativa extendovaná i na oblast bránice v případě jejího postižení. Ve všech revidovaných textech od

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(2):152-158**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.029**
Článek přijat redakcí: 1. 2. 2024
Článek přijat k tisku: 12. 2. 2024

MUDr. Monika Náležinská
monika.nalezinska@mou.cz

19. století, uveřejněných v Časopise lékařů českých, je cílem operačního vstupu dosažení minimálního makroskopického pooperačního rezidua. Přestože se udává, že až do 80. let byl základním operačním výkonem pro karcinom ovaria provedení hysterektomie s bilaterální salpingooforektomií, v mnoha historických odborných textech se akcentuje význam cytoredukce a význam operačního rezidua.

V internetové databázi Medvik je nejstarším dohledatelným textem popisujícím rozsah operačního výkonu pro rakovinu vaječníku text prof. Rubešky z roku 1883. Popisuje kazuistiku z Bilrothovy kliniky ve Vídni, ve které je detailně popsaná operace zahrnující resekci tenkého střeva a močového měchýře za účelem maximální cytoredukce při pokročilém nálezu, text byl publikován v Časopise lékařů českých. Úsměvná je zejména část upomínající na dobový ERAS protokol – podávání vína po operaci jako posilujícího prostředku (2) (Obr. 1).

Od této doby se styl operování pro karcinom ovaria prakticky neměnil.

Na Brněnských onkologických dnech byly od r. 1979 pravidelně přednášeny zásady operování karcinomu ovaria. Pro primární operaci pokročilých onemocnění bylo cílem zjistit skutečný stav choroby, provést staging a stanovit plán léčby. Cílem cytoredukční operace bylo odstranění maxima tumoru, tolerovalo se reziduum o velikosti 2 cm. Sekundární operace byl v 70. a 80. letech termín označující operační vstup po chemoterapii, která navazovala na prvotní explorativní laparotomii. Cíl second look operace se shoduje s dnešním pojetím interval debulking surgery. Dalším smyslem second look operace bylo histopatologicky posoudit míru destrukce tumoru chemoterapií a při známkách svědčících pro malý efekt dosud podávané chemoterapie se změnil protinádorový preparát/preparáty. V přednáškách z uvedených let je vždy zmíněno, že operace pro karcinom ovaria jsou technicky náročné, časově náročné, ale jejich provedení výrazně zlepšuje osud nemocných (3, 4). To je postulát platící do dnešních dnů mnohokrát ověřený klinickými studiemi jak pro primární karcinom, tak pro recidivy. Dr. Kalábová R., Ph.D., uvádí, že ve stejném záměru se prováděla i third look operace (posouzení efektu II. linie chemoterapie pro recidivu onemocnění, pokus o cytoredukční výkon nebo minimálně biopsie a dle histologického výsledku výměna chemoterapeutik).

Obr. 1. *Text prof. Rubešky 1883*

málo pohyblivé, pevné, s malými hrbolky na povrchu. Per vaginam čípek nalezen v pravo v před, klenbou poševní lze hmatat hrboly nádoru, děloha v levo a v zad zvrácena s nádorem trochu pohyblivá. Moč bez bílkoviny. Volná tekutina v břiše.

Poznání učiněno na novotvar, bezpochyby obou vaječníkův s volnou tekutinou v dutině pobřišniční a bezpochyby se srostěninami, jež i z předchorobí i z nepohyblivosti nádorů bylo nutno očekávat.

Za příčinou postupující sešlosti určeno vykonati ovariotomii, jež ale pro dostavivší se čerstvou peritonitidu s vysokými večerními teplotami musela býti odložena až do 18. října 1881, kdy příznaky peritonitické zmizely. Řez až 3 cm. nad pupek, jemné srostěniny s přední stěnou břišní, byly tupě rukou protrženy. Nádor ale nebylo možno z dutiny břišní vyzdvihnouti, protože souvisel pevně s hořenní částí zadní stěny měchýře močového v rozsahu tolaru; proto byla z měchýře část 3 cm. dlouhá a 2 cm. široká nůžkami vyříznuto. Kraje ranné proštěpci ihned zachyceny a assistenty vyzdviženy, aby moč nevytékala do dutiny břišní. rána pak ihned 6 stehy hedvábnými po způsobu Lembertových stehů střevních exaktně uzavřena.

Rovněž souvisel nádor pevně s tenkým střevem, jehož část 12 ctm. dlouhá byla vyříznuta a oba konce cirkulárně nejprv na straně okružní 5 vnitřními stehy Wölflerovými a 9 stehy Lembertovými spojeny. Stopka levého nádoru byla pak dvěma silnými ligaturami hedvábnými dvojnásob podvázána a nádor žehadlem Paquelinovým odstraněn, totéž na stopce nádoru pravého provedeno, oba nádory spolu souvisící na jednou odstraněny a rána břišní sešita.

Operace trvala 2 hodiny. Komprimující obvaz z mullu jodoformovaného.

Průběh byl dobrý, teplota nepřestoupila nikdy 38°C, puls byl jen v prvních dnech urychlen, stav povšechný uspokojivý.

První dva dny dostala nemocná jen pilulky ledové, od 3. dne mléko, polévku a víno. Druhého dne už odcházely větry, 10. dne po klystéru stolice. Moč byla zprvu odváděna cévkou Nélatonovou, později močila nem. sama. Stehy břišní odstraněny 7. a 10. dne rána břišní byla zhojena úplně per primam nt.

10. listopadu operovaná vstala a 12. opustila kliniku.

V červenci 1882 podal muž její zprávu, ž je úplně zdráva, že snáší veškerá jídla, že stolice i močení jsou zcela správné. Tři měsíce po op raci dostavila se 1. čmýra a je od té doby pr videlná po 3—4 dny. List z 3. ledna 1883 p tvrzuje její úplné zdraví.

Nádory vážily dohromady 2000 grammů objevily se mikroskopicky medullárními karc nomy. —

Poranění měchýře i střev ovariotomií udá se vědomě i nevědomě před tím dosti často; p pevných srostěninách bylo razeno, raději části n doru na nich ponechati, než útroby ty poranit Na základě nynějšího stavu chirurgie nitrobřišn ale rozhodně prý se musí odsouditi toto jednán Při srostěninách, jež nelze bez nebezpečí poraně neb protržení útrob uvolniti, jest vždy lépe nč niti otvor lege artis, jenž hodí se i k řádném uzavření stehem i k prvotnému srostění.

Tím zamezí se i vstoupení obsahu střev měchýře do dutiny pobřišniční, jak se při be děcném natržení tak často stává, neponechají žádné rány v pobřišnici a mimo té lze řádn resekcí vše chorobné odstraniti, což se při odpra parování pravidelně neděje. *Rubeška.*

Poranění měchýře močového při laparotomi (John Homans-Boston Medical and Surgical Jou nal, February 16. 1882.)

Ve schůzi „the Suffolk District Medical S ciety" dne 27. ledna r. 1882 uvedl John H mans případ, ve kterém při exstirpaci dermoi ního boubele s tíží 22 liber, poranil nevědom měchýř močový, vyříznuv z prodlouženého vrch jeho kus stěny zvící nehtu u palce. Nabyv jis svědčení, že poranil útrobu tu, zašil ránu v m chýři po vyjmutí boubele vaječníkového hedvábný a nad ní stěny břišní, jak obyčejně, vložil na 1 dní trvalý katheter do měchýře a dosáhl úplné zhojení per primam. Za 3 neděle byla nemoc zdráva propuštěna.

Ve schůzi té byla zmínka ještě o případe těchto učiněna:

Dr. Neale: Po otevření peritonea objevi se ještě jedna vrstva přeměněné serosy, jež p krývala nádor. Prst zavedený cítil všude srost niny, jež nebylo možno nikde odloupnout. Operac byla přerušena a rána zavřena. Příští den nepři žádná moč kathetrem, ale odtékala dolením úhle rány. Sedmadvacátého dne šla veškerá moč ran břišní. Tato byla znovu na několik palců otevřen

V současné době probíhá celoevropsky na pracovištích s akreditací ESGO (Evropská společnost pro gynekologickou onkologii) retrospektivní studie ESGO Database, do které se z dostupné dokumentace vyplňují údaje z operačních technik a výsledků operací u pacientek s karcinomem ovaria zatím za roky 2020–2022. Cílem je ověřit validitu 10 předem stanovených indikátorů kvality (5). V důsledku bychom mohli očekávat vytvoření jednotné šablony pro operační protokol a pro takový optimální rozsah operačních výkonů, který pacientkám zajišťuje výsledek s přesahem do prodloužení intervalu do progrese a celkového přežívání, výměnou za únosnou morbiditu takové operace. V době dokončování tohoto sdělení jsou v databázi údaje přibližně od 10 tisíc pacientek s karcinomem ovaria.

Radioterapie

Radioterapie jako lokální léčebná metoda patří spolu s operačními technikami k nejstarším modalitám onkologické léčby.

Hodnocení výsledků ozařování jako metody u nádorů adnex je historicky složité, neboť se v literatuře nestratifikovaly histologické typy, klinická stadia, typy radioterapie. Vzhledem k šíření karcinomu ovaria po peritoneálních površích a lymfatickými cestami byla nejprve vyvinuta velkoobjemová metoda radioterapie celého břicha (WAR – whole abdominal radiotherapy). Velmi podrobný popis problematiky ozařování nádorů ovaria jsme nalezli v poznámkách radiačního onkologa dr. Konečného (VÚKEO) (3, 4). Pro 70. léta již platily striktní indikace pro ozařování. Z dnešního pohledu překvapivě existovala možnost neoadjuvantní radioterapie po diagnostické laparotomii, což otevíralo cestu k dodatečnému operačnímu výkonu s možností kompletního odstranění nádorové tkáně po ozáření celého břicha. V článku se rozlišují radiosenzitivní nádory: dysgerminom, granulozocell (původní termín z přednášky) tumory a chorioepiteliom. U dysgerminomu se doporučuje adjuvantní (pooperační) radioterapie pánve, paraaortálních uzlin a při jejich zřejmém postižení postupovat i do oblasti mediastina a nadklíčků. U grancel tumorů se doporučuje rutinní pooperační ozáření u menopauzálních žen. Chorioepiteliom (v dnešní terminologii gestační choriokarcinom jako maligní forma gestační trofoblastické nemoci) je od r. 1956 považován za chemokurabilní, avšak v tomto textu autor uvádí konsolidační význam záření pro značnou radiosenzitivitu.

U epitelových nádorů se udává nízká radiosenzitivita, jenže metoda se aplikovala v naději na alespoň částečný úspěch. Ve stadiu I a II se prováděla radioterapie celé pánve megavoltážním zářením (radiokobalt) a tzv. box techniky (pomocí dvou protilehlých polí předního a zadního a dvou protilehlých bočních polí). Obvyklá dávka byla 2 Gy na frakci v celkové dávce 40 Gy za 4 týdny s udávanou dobrou lokální a systémovou tolerancí. U pokročilých stadií s postižením lymfatických uzlin a peritoneálních povrchů se cílová pole vymezovala olověnými bloky (například pole ve tvaru obráceného Y při lymfograficky verifikovaném postižení paraaortálních uzlin), nebo ozáření celého břicha technikou moving strip (posouvající se postupné pruhy – více pracná metoda, vyšší riziko komplikací na podkladě dozimetrických výkyvů v místě posouvajících se sousedních polí, ale snad lepší tolerance pacientkami a nižší myelotoxicita) a aplikace velkého ozářeného pole. Aplikovaná dávka byla 30–40 Gy v 6 týdnech a mohla se doplnit ještě dávkou na oblast pánve nebo na oblast reziduálního ložiska pomocí box techniky. Úhrnem se celková dávka ozáření z obou technik pohybovala kolem 60–70 Gy pro pacientky s nejčastěji diagnostikovaným klinickým stadiem III (diseminace po dutině břišní). Nežádoucí účinky WAR byly časté, vzácně závažné. Především se jednalo o gastrointestinální toxicitu a myelotocixitu v akutní fázi. Pozdní nežádoucí účinky souvisely opět s adhezivním procesem v dutině břišní (až obstrukční ileus), vzácně s poruchami funkce ledvin, fibrózami bazí plic, strikturami uretry. Do nástupu chemoterapie založené na derivátech platiny (80. léta 20. století) pak zůstala radioterapie jako adjuvantní metoda po chirurgickém výkonu (3, 4). Úspěchy cytotoxické léčby a toxicita WAR vedly k opuštění této metody (6). Nicméně až do 90. let je v námi revidované literatuře zevní ozáření doporučováno jako konsolidační terapie (6).

V současné době byly zveřejněny studie s použitím WAR radioterapie jako konsolidační léčby po operaci a adjuvantní chemoterapii, zatím bez jednoznačného průkazu evidence stupně 1 a zařazení do mezinárodních terapeutických postupů (1).

Další možností využití radioterapie je IORT (intraoperační radioterapie). Využití je u operací pro recidivu onemocnění, kdy na chirurgický výkon navazuje aplikace záření na lůžko tumoru s cílem eradikace minimálního reziduálního mikroskopického postižení. Dávka se pohybuje 9–14 Gy a kombinuje se s pooperační zevní radioterapií a s paliativní chemoterapií. Vzhledem k finanční a technické náročnosti je metoda velmi omezená na jednotky pracovišť (1).

Již představenou cestou k budoucímu využití je tzv. flash radioterapie – velmi vysoká přesně nasměrovaná dávka v krátkém čase do malého objemu tkáně s minimálním vlivem na okolní zdravé tkáně (1).

Radiokoloid zlata

Uvedná fakta pocházejí z přednášky dr. Holleho z května 1979 na Brněnských onkologických dnech (3). Dr. Holle byl z I. gynekologicko-porodnické kliniky FN Brno, vedoucí lékař prof. Čupr. První nitrobřišní podání radiozlata (^{198}Au) bylo popsáno Hahnem v r. 1956, do 70. let pak byly vypracovány postupy, jak bylo radiozlato používáno u karcinomů adnex. ^{198}Au je 90% β-zářič, podával se adjuvantně po radikální operaci s cílem nulového makroskopického rezidua u klinického stadia I, max. II, a i u nádorů potenciálně maligních, kdy při operaci došlo k poruše integrity nádoru nebo pokud na konci operace zůstával drobný miliární rozsev na peritoneu. Podmínky pro aplikaci se utvářely už při operačním výkonu, především byla provedena omentektomie a důsledně rozrušeny adheze, které by pak bránily optimální distribuci léčiva. Udávaná maximální účinnost radiozlata byla do hloubky 3,8 mm. Instilace se prováděla 10.–14. pooperační den, hned po zhojení laparotomie. Dávkování je popsáno ve starších jednotkách pro aktivitu – Curie – Ci. Dávka 80 mCi byla zhodnocena jako nedostatečná, obvykle se podávalo 150 mCi. Podání se z dnešního pohledu jeví jako poměrně riskantní. Provádělo se naslepo punkční jehlou, kdy se nejprve do dutiny břišní aplikovalo cca 400–700 ml fyziologického roztoku, následně se vyprázdnil celý obsah olověného kontejneru s radiokoloidem a ten se ještě vypláchl fyziologickým roztokem, pacientkou se pohybovalo za účelem ideální distribuce radiofarmaka v dutině břišní.

Posuzování účinnosti radiozlata je udáváno jako obtížné, neboť navazovalo vždy na radikální operační výkon ve stadiích I a II a vždy se používalo v kombinaci s podáním cytostatik (alkylační látky) a radioterapie (a jako podpůrná terapie tzv. roborantia – přípravky s anabolickým efektem – zvýšení tělesné hmotnosti na vrub zvýšení podílu svalové hmoty) (3).

Komplikace instilace radiokoloidu zlata postihovaly přibližně čtvrtinu pacientek a souvisely s ozářením orgánů dutiny břišní (místní účinky) a se systémovými dopady. Systémové účinky byly popisovány jako mírné: nauzea, subfebrilie, mírné stupně myelotoxicity. Místní komplikace jsou však popisovány jako závažné a opět se dělí na povrchové a hluboké. Povrchové nežádoucí účinky souvisejí s chybnou aplikací radiofarmaka – do stěny břišní místo do dutiny břišní a rozsahem se projevovaly jako erytém kůže až po ložiskové

nekrózy stěny břišní. Hluboké nežádoucí účinky souvisely s poškozením orgánů dutiny břišní nevhodnou distribucí radiofarmaka, kdy aktivita vypočtená na celou stěnu břišní působí v jednom místě a zdaleka překračuje tolerantní dávku tkání. Byly popsány nekrózy stěny kliček, sterkorální peritonitidy, adhezní procesy vedoucí k obstrukčnímu ileu. Konsekutivní operace řešící tyto akutní komplikace pak měly rovněž špatné výsledky na vrub poruše hojení v ozářeném terénu.

Ve sdělení, z něhož pocházejí výše uvedené poznatky, se konstatuje, že za dobu od r. 1956 do 1979 bylo radiumzlato podáno u 395 pacientek, které ale byly zároveň léčeny operačně a cytostatiky. 5leté přežití v této skupině pacientek (klinické stadium I a II) dosahovalo 40 % (3). Ve stejné indikaci jako radiumzlato byl používán i izotop fosforu ^{32}P (6). Rozvoj a úspěchy systémové léčby vedly k opuštění instilace radioizotopů intraperitoneálně.

Chemoterapie

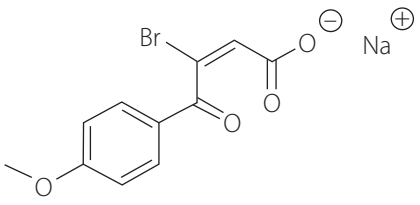
Historie podávání chemoterapie u karcinomu ovaria začíná v 50. letech a velmi hrubě ji můžeme rozdělit na období před objevem účinku platinových derivátů a období s využitím platiny.

První dokumentovaná podání systémové protinádorové léčby jsou z 50. let: použití alkylačních činidel s 50% účinností – odpovědí a docílení 20 % remisí. Udává se, že tato léčba prodloužila dobu do úmrtí, bez zjevného vlivu na 5leté přežití. Konkrétní záznam citujeme z roku 1958 – monochemoterapie, cyklofosfamid (CFA) se podával buď v denních nízkých dávkách, nebo v týdenních středních dávkách (prof. Emil Šlot ve sborníku přednášek z r. 1979) (3), nebo ve 14denních intervalech (600–800 mg), které se postupně prodloužily na 3 týdenní intervaly po dobu 1 roku. Dále byly oblíbené chorambucil a melfalan. Od 70. let se užívala polychemoterapie, především kombinace těchto léčiv: cyklofosfamid CFA, fluorouracil FU, vincristin VCR, aktinomycin D ActD, adriamycin ADM. Ve sdělení předneseném v květnu 1979 na Brněnských onkologických dnech prof. Šlot (I. porodnicko-gynekologická klinika tehdejší Univerzity J. E. Purkyně, dnešní Masarykovy univerzity) kriticky postuluje, že ve svém souboru 165 pacientek léčených monoterapií CFA a v souboru 113 pacientek léčených polychemoterapií (většinou FU, ADM, VCR) neshledal žádné zlepšení terapeutických výsledků, ani nedošel ke statisticky významnému navýšení počtu a délky remisí. Na pracovišti VÚKEO se u pokročilých stadií podávala polychemoterapie MAFC (metotrexát, aktinomycinD, fluorouracil, cyklofosfamid). Deklarované zlepšení 3letého přežití ve skupině pokročilých karcinomů ovaria (klinické stadium III a IV) bylo vyhodnoceno o 19 %, 5leté přežití o 7,2 %.

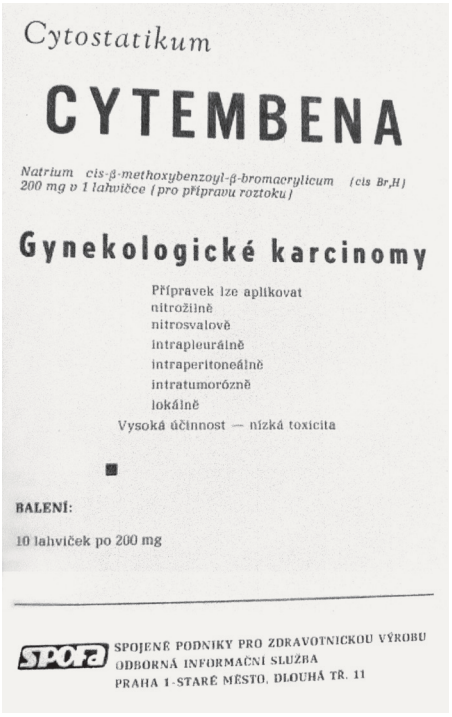
Tato kapitola je ale především věnována preparátu **Cytembena**, který je zapomenutý, v přehledových učebnicích zmiňovaný pouze lakonicky. V našich dostupných brněnských materiálech jsme zmínky o jeho podávání ve VÚKEO nebo na gynekologických pracovištích FN Brno a ÚJEP (Univerzita Jana Evangelisty Purkyně, dnešní Masarykova univerzita) Brno nenašli. Cytembena patří do skupiny derivátů kyseliny beta-bromakrylové. Tyto deriváty byly syntetizovány v Československu ve Výzkumném ústavu farmacie a biochemie (VÚFB), který se od svého založení v r. 1951 zaměřoval na syntézu tuzemských farmaceutických preparátů. V 60. letech pracovní skupina doc. Miroslava Semonského pracovala na výzkumu antimetabolitů odvozených od sodné soli kyseliny cis-β-4-metoxybenzoyl-beta-bromakrylové (reverzibilní inhibitor syntézy kyseliny listové) (7) (Obr. 2, 3). Základním preparátem byla Cytembena – bromebrát sodný, mebryl. Jeho strukturními obměnami vznikly další látky, např. perorálně účinný Edikron (inhibitor syntézy purinů, proteosyntézy, syntézy nukleových kyselin), Penberon. V experimentu měla Cytembena stejné antiproliferační účinky jako alkylační prepráty při nižší toxicitě. V klinické aplikaci vysoká toxicita účinných dávek vedla k jejímu vyřazení z praxe (6).

Klinicky se Cytembena začala experimentálně podávat v polovině 60. let a publikace z výsledků podávání jsou dohledatelné od roku 1967, vycházejí ze spolupráce doc. Semonského (VÚFB a ÚKHT) a lékařů gynekologických pracovišť I. LF UK (dr. Dvořák a kolektiv) a II. LF UK (dr. Škoda). Dr. Škoda v publikaci z roku 1970 postuluje, že u pacientek s karcinomem ovaria léčených cytembenou byl terapeutický efekt přibližně stejný jako v rameni s cyklofosfamidem (8). Účinná dávka Cytembeny byla 2 × 200 mg nebo 3 × 200 mg i. m. (400–600 mg nitrosvalově denně). Cytembena byla podávána i u pacientek s pokročilým karcinomem endometria a čípku děložního, nejlepších výsledků však bylo dosaženo právě u pacientek s adenokarcinomem ovaria (9).

Obr. 2. *Chemický vzorec Cytembeny*



Obr. 3. *Kramerius NLK. Reklama v časopise Československá gynaekologie, časopis Gynekologické a porodnické společnosti*


Cytostatikum

CYTEMBENA

Natrium cis-β-methoxybenzoyl-β-bromacrylicum (cis Br,H)
200 mg v 1 lahvičce (pro přípravu roztoku)

Gynekologické karcinomy

Přípravek lze aplikovat
nitrožilně
nitrosvalově
intrapleurálně
intraperitoneálně
intratumorózně
lokálně

Vysoká účinnost — nízká toxicita

BALENÍ:

10 lahviček po 200 mg

SPOFA SPOJENÉ PODNIKY PRO ZDRAVOTNICKOU VÝROBU
ODBORNÁ INFORMAČNÍ SLUŽBA
PRAHA 1-STARÉ MĚSTO, DLOUHÁ TŘ. 11

Objev cisplatiny (1965, Rosenberg) – prvního cytostatika založeného na platině, významně posunul systémovou terapii u karcinomu vaječníku. Během následujících čtyřiceti let bylo syntetizováno množství platnatých a platičitých komplexů. V 80. letech byla vyvinuta karboplatina jako méně toxická alternativa k cisplatině a v 90. letech oxaliplatina jako „třetí generace" platinových léčiv k překonání rezistence vůči cisplatině a karboplatině. Cisplatina se začala široce podávat u karcinomu ovaria na začátku 80. let. Dr. Ptáčková z VÚKEO píše, že v léčbě pokročilých stadií karcinomu ovaria se cisplatina osvědčila v monoterapii po selhání konvenční chemoterapie (cyklofosfamid, adriamycin,

aktinomycin D). A že největšího efektu dosahuje ve spojení s adriamycinem a cyklofosfamidem v kurativním záměru, kde vede k léčebné odpovědi u 74 % pacientek. Dále zde udává, že tato léčba umožnila zmenšení nádorových hmot a provedení druhé operace u 50 % pacientek (interval debulking surgery v soudobé terminologii). Následně uvádí, že srovnání histologických nálezů z první a druhé operace může vést ke změně chemoterapie nebo k indikaci radioterapie. Kromě nefrotoxicity byla značně limitujícím faktorem pro kompliance těžká nauzea a zvracení u pacientek. Podávání antiemetik původní 1. generace, neuroplegik, antihistaminik a kortikoidů nemělo valného efektu (3, 4).

Cisplatina se vyráběla v Československu v národním podniku Lachema pod názvem Platidiam. Karboplatina v témže národním podniku se vyráběla pod názvem Cykloplatin. Smyslem této produkce bylo poskytnutí v té době nejúčinnějších cytostatik pacientům z tehdejšího politického východního bloku. Za vývojem platinových derivátů stál primář Mechl z VÚKEO, profesor Švejda jako ředitel VÚKEO, inženýr František Kiss z n. p. Lachema a doc. Drobník z Mikrobiologického ústavu ČSAV v Praze. Původní projekt se měl řešit v podniku Spofa, ale tamní výzkumníci z předběžných preklinických testů nebyli nadšeni a padlo rozhodnutí finalizovat projekt v Lachemě. Ve stejném podniku byly nakonec syntetizovány i: metotrexát a jeho antidotum leukovorin, dakarbazin, tamoxifen (10). V Československu byl Platidiam registrován v r. 1981, pouhé 3 roky po americkém patentovaném preparátu Platinol firmy Bristol Myers (14).

Nefrotoxicitu Platidiamu řešil tým prim. Mechla s dr. Vorlíčkem – nefrologem a ordinářem pro chemoterapii a zároveň školencem prim. Mechla. Optimalizace hyperhydratačního režimu za účelem ochrany ledvin vznikala při pokusech na selatech a byla shrnuta v kandidátské práci dr. Vorlíčka – Některé problémy nefrotoxicity (14).

První klinické výsledky s podáváním Platidiamu byly předneseny na IV. farmaceutických dnech v Gottwaldově (14).

Intraperitoneální aplikace cisplatiny: ve sborníku přednášek z Brněnských onkologických dnů z roku 1984 referoval dr. Zatočil,

Tab. 1. *Srovnání léčebného efektu cytostatik*

Cytostatika	RR – % odpovědí	Medián přežití
Alkylační látky v monoterapii	40–50 %	12–15 měsíců
Alkylační látky v kombinaci s platinou	60 %	24 měsíců
Platina + paclitaxel	73 %	38 měsíců

Tab. 2. *Výsledky BCG vakcinace prezentované na Brněnských onkologických dnech v květnu 1979*

BCG vakcinace ve VÚKEO 1972–1974	Počty zařazených pacientek	5leté přežití v rameni	5leté přežití u pacientek stadia I
Rameno s vakcínou	55 pacientek	65,4 %	21 pacientek – 85,7 %
Rameno bez vakcíny	113 pacientek	42 %	17 pacientek – 80,9 %

VÚKEO Brno, soubor 9 pacientek s recidivou karcinomu ovaria, které byly léčeny II. linií chemoterapie v kombinaci DDP, ADM, CFA (11). Pokud se u pacientek i po několika sériích polychemoterapie tvořil ascites i po opakovaných punkcích, podal se do dutiny peritoneální Platidiam dávce 80 mg/m^2. Podmínkou dobré účinnosti bylo vytvoření artificiálního ascitu – 1 500–2 000 ml (11). Předpoklad byl, že látka proniká difuzí povrchem peritonea a je dále resorbována venózními a lymfatickými cestami. V uzlinách paraaortálních byla nalezena koncentrace v 78 %. Peritoneální permeabilita závisí na molekulární hmotnosti podané látky (6). Experimentálně bylo prokázáno, že DDP při molekulární hmotnosti 300 se z 24 % zresorbuje za hodinu. Venózní odvod pod viscerálním peritoneem směřuje do portální cirkulace jater, což má význam pro léčbu jaterních metastáz. Takto se resorbuje 80 % tekutiny. Ze souboru pacientek 1 zemřela. Z dalších podání v pozdějších letech byla postulována tato kritéria pro intraperitoneální aplikaci: reziduální tumor menší než 2 cm dokumentovaný explorativní laparotomií, dostatečný intraperitoneální prostor dokumentovaný při laparotomii, pacientky reagovaly příznivě na prvoliniovou chemoterapii založenou na platině. Cytostatikum proniká max. do hloubky 1–3 mm, koncentrace lokálně působícího cytostatika je asi 12–15× vyšší než při systémovém podání. Dávka cisplatiny se pohybovala mezi 100–200 mg/m^2 a podávala se spolu s antidotem – natriumthiosulfát, resp. jeho pentahydrát. Malá molekula platiny se rychle resorbuje, je proto vhodné podávat antidotum redukující nefrotoxicitu (6, 11).

Ve VÚKEO se používala vysokodávkovaná intraperitoneální chemoterapie cisplatinou: D1 se podala cDDP 100–200 mg/m^2 i. p. spolu s natrium thiosulfátem 4 g/m^2 i. v. bolus a 12 g/m^2 i. v. infuze kontinuálně 6 hodin. D2 se aplikoval cyklofosfamid 600 mg/m^2 i. v. Interval mezi cykly byl 28 dní a zároveň s cytostatiky se podávala antiemetika a hydratace (6, 11).

U tohoto vysokodávkového režimu byl doporučován ethiofos, jako preparát modulující hematologickou toxicitu alkylačních látek (ale např. i ionizujícího záření), hlavním nežádoucím účinkem ethiofosu býval významný pokles TK, vyvstávala tedy nutnost pečlivé monitorace krevního tlaku při podávání.

Hlavní využití intraperitoneální chemoterapie bylo v tzv. konsolidační léčbě – udržení dobrého efektu indukční terapie. Používala se zejména cisplatina, a to až v dávkách 270 mg/m^2, fluorouracil, etoposid nebo taxol.

Nepříliš velké nadšení z preparátu Platidiam vyjadřuje lékařský tým profesora Dvořáka Odona z I. gynekologicko-porodnické kliniky UK v Praze v přednášce: Komplexní léčba karcinomu ovaria (11). V porovnání s aplikací radiokoloidu zlata a léčbou zářením neměl Platidiam dle názoru v této přednášce uspokojivý efekt.

Koncept intraperitoneální aplikace platinového derivátu v soudobém terapeutickém managementu pokročilého karcinomu ovaria je aplikován v postupu se zkratkou HIPEC – hypertermická intraperitoneální chemoterapie kombinující radikální cytoredukční výkon a podání cisplatiny, karboplatiny nebo oxaliplatiny ohřáté na 42 °C uzavřeným proplachovým systémem do dutiny břišní. Aplikace chemoterapie navazuje na cytoredukční operační výkon v jedné době.

Taxol

Léčebný efekt paclitaxelu v monoterapii byl poprvé popsán v roce 1989 McGuirem ve skupině pacientek s pokročilým karcinomem ovaria. V kombinaci s platinovými deriváty se stal

nejúčinnější kombinací chemoterapie pro karcinom ovaria, která je od 90. let až do současnosti zlatým standardem systémové léčby karcinomu ovaria, ale i ostatních gynekologických malignit. Paclitaxel velmi dobře proniká do ascitu, nikoliv do likvoru, a dlouho v ascitické tekutině přetrvává. To je dobrá vlastnost pro potenciální intraperitoneální využití. Celková expozice peritoneální dutiny po intraperitoneální aplikaci byla až 1 000× vyšší než při systémovém podání (6). Významnějšího významu intraperitoneální aplikace taxol ale nedosáhl. Rapidní zvýšení hodnocených parametrů přežívání dokumentuje i níže uvedená tabulka z přednášky MUDr. Kalábové R., Ph.D., na vnitroústavním semináři v r. 1996 (12).

Etoposid – VP16

Syntetický derivát podofylytoxinu byl syntetizován v r. 1973 a do klinické praxe se dostal v roce 1976, využíval se nejprve především v terapii hematoonkologických malignit. V léčbě karcinomu ovaria se dostává do léčebného protokolu jako preparát pro léčbu recidiv, zkoušený v monoterapii od r. 1982. Zejména jako léčivo pro případ, kdy onemocnění přestane reagovat na kombinační režim založený na cisplatině. Nicméně v monoterapii bylo dosahováno nízkých procent odpovědí (10–25 %), proto se v II. linii spíše používal v kombinaci cisplatina/etoposid (cDDP/VP). Předpokládalo se, že tato kombinace je vysoce synergická a efektivní i v těch případech, kde se vyvinula rezistence na jedno z cytostatik, procento odpovědí dle dobové literatury kolísalo 10–53 % (13).

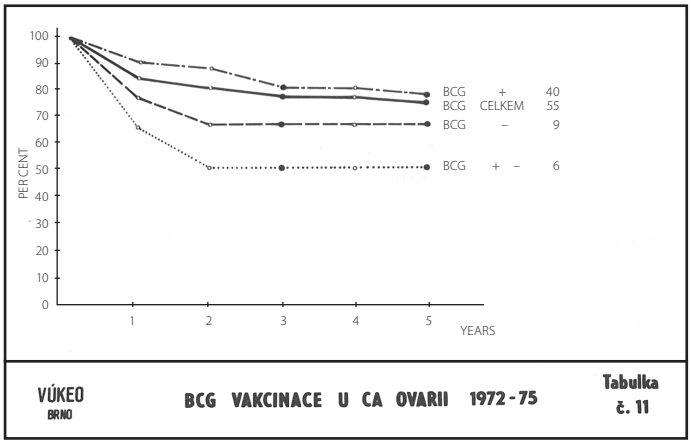
Zásadním milníkem v léčbě karcinomu ovaria jsou poznatky o mutacích v opravných systémech DNA a vývoj inhibitorů těchto opravných systémů – inhibitory PARP, cílená terapie. Tato terapeutika od dob objevu platiny přinesla zásadní posun v parametrech prodloužení intervalu do progrese a parametru celkového přežívání.

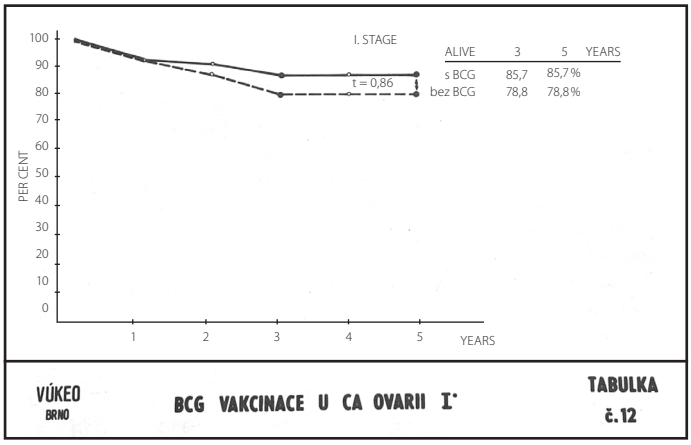
Imunoterapie

Do historie imunoterapie v léčbě karcinomu ovaria patří podávání BCG vakcíny za účelem aktivace imunitního systému. Za tímto projektem stojí tým dr. Blanky Ptáčkové, VÚKEO, gynekologické oddělení. Časově se jedná o 70. léta a nosnou myšlenkou je rozšíření komplexnosti terapeutického přístupu o stimulaci celulární imunity ke stávající chirurgické léčbě, radioterapii megavoltážním ozařováním a chemoterapii. Teoreticky byla tato komplementární léčba opřena o práce Guttermana, Mavlika, Hershe, kteří podávali imuno-chemoterapii u diseminovaných solidních nádorů (3). Studie byla založena empiricky na zkušenostech, že nespecifické zásahy do organizmu mohou zpomalit růst, nebo regresi nádorového bujení. Byly známy zkušenosti Cowleyho z 1911 o nepříznivém vlivu toxinů erysipelu a *Bacilus prodigiosus* na potlačení zhoubného bujení hostitele. Stejné zkušenosti s pozitivními účinky bakteriálních infekcí na potlačení zhoubného bujení u hostitele shrnul Nautus (1969) a nespecifickou aktivní imunoterapii postavil na vědeckou bázi Mathé a jeho škola (3).

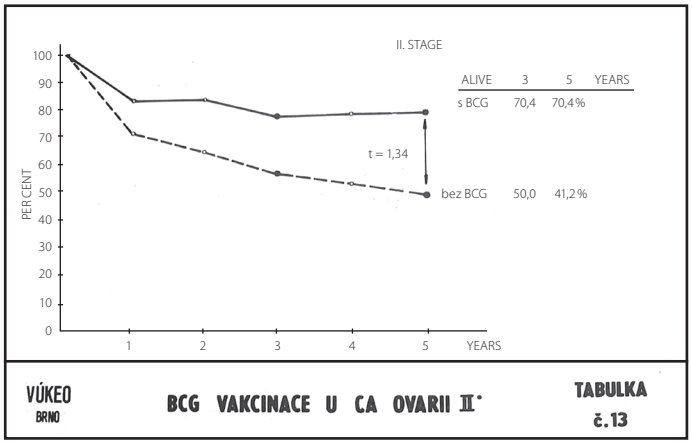
Popis metody: do skarifikované kůže o rozsahu 5×5 cm v oblasti horní poloviny stehna bylo aplikováno 100 mg vakcíny. První vakcinace byla prováděna ihned po přijetí pacientky do ústavu a sloužila jako kožní test oddálené imunologické reakce. Výsledky byly odečítány

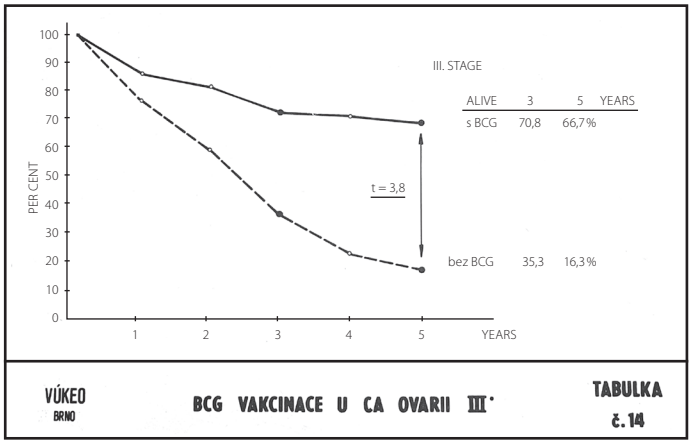
Obr. 4. *Výsledky terapie BCG vakcínou*





Obr. 5. *Výsledky terapie BCG vakcínou u pokročilých stadií*





po dvou dnech a hodnoceny ve třech stupních: pozitivní reakce s jasnou tvorbou exantému, bez reakce jako negativní výsledek, a neurčitá reakce v případě nejasného nálezu. Terapie vakcinací byla zahájena 14 dní po operaci a týden po zahájení intermitentní léčby cyklofosfamidem. V léčbě vakcinací bylo pokračováno po dobu nejméně 1 roku. Při silných kožních reakcích se interval aplikace vakcíny prodlužoval na 2 týdny střídavě s chemoterapií.

Rozdíl mezi oběma skupinami bez stratifikace do stadií je statisticky signifikantní, při srovnání přežívání pacientek v klinickém stadiu I není rozdíl ve skupině pacientek s vakcínou a bez vakcíny. Jiné výsledky než empirické jsme v revidované literatuře nenašli, žádné laboratorní parametry pravděpodobně nebyly hodnoceny (3) (Obr. 4, 5).

Soudobá imunoterapie v oblasti léčby karcinomu ovaria souvisí jednak s tvorbou vakcín na bázi dendritických buněk a s podáváním checkpoint inhibitorů (ICs). Účinnost ICs v monoterapii u karcinomu ovaria se ve studiích neprokázala jako optimální, proto se v současném designu klinických studií přidávají inhibitory PARP, případně kombinace s inhibitory vaskulárních endoteliálních faktorů a kombinace dvou ICs.

Závěr

Uvedené sdělení nepokrývá zcela historii terapie karcinomu ovaria na území současné České republiky. Jakkoliv bylo tehdejší VÚKEO výkladní skříní československé onkologie a skutečně výzkumným pracovištěm s publikační a přednáškovou aktivitou, vlastní postupy na jednotlivých klinikách a pracovištích se mnohdy i významně lišily. Text vnímáme jako připomínku práce našich předchůdců, kteří nám umožnili cestu k soudobé onkologické léčbě. V současnosti se pozornost v léčbě karcinomu ovaria upírá k poznatkům z molekulární biologie nádorů a imunoterapie, léčba se stává specializovanou, konkretizovanou na výsledky histologických a prediktivních parametrů jednotlivých nádorů (jednotlivých pacientek).

LITERATURA

1. Fínek J, Zikán M, et al. Karcinom ovaria. Praha: Farmakon Press; 2019.
2. Rubeška V. Rakovina obou vaječníků, oboustranná ovariotomie, resekce měchýře močového a střeva. Zhojení: (Z Billrothovy kliniky dr. Schustler ve Wiener mediz. Wochenschrift, 1883. Nr. 2. a 3.). Časopis lékařů českých. 1883;22(8):119-120.
3. Sborník přednášek Brněnské onkologické dny. Redakční rada VÚKEO. Květen 1979; p.1-45.
4. Sborník přednášek Brněnské onkologické dny. Redakční rada VÚKEO. Květen 1984; p.117-205.
5. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(7):1354-1363. doi: 10.1097/IGC.0000000000000767. PMID: 27648648.
6. Klener P. Protinádorová chemoterapie. Praha: Galén; 1996.
7. Semonský M, Zikán V, Veselá H. Cytembena Spofa – nové cytostatikum. Československá farmacie. 1973;22(7):313-321.
8. Skoda V, Elis J, Jandová A. Comparison of Effects of cyclophosphamide, cytembena, and Ypenyl in the Treatment of Inoperable Ovarian Carcinoma. Neoplasma. 1971;18(5):471-472.
9. Dvořák O. Cytembena treatment of advanced genital cancer. In: Abstracta. 1971.
10. Available from: https://cs.wikipedia.org/wiki/Lachema. [Internet], [cited 30.1.2024].
11. Sborník přednášek Brněnské onkologické dny s tematikou diagnostika a terapie nádorů ovaria a terapie karcinomu endometria. Redakční rada VÚKEO. Květen 1984; p. 32.
12. Kalábová R, Tesařík Z, Boušková L, et al. Naše zkušenosti s preparátem Taxol u pokročilých a recidivujících ovariálních nádorů. Vnitroústavní seminář v r. 1996. Předneseno v Masarykově onkologickém ústavu.
13. Sborník přednášek Brněnské onkologické dny. Redakční rada VÚKEO. Únor 1990; p. 33-35.
14. Linhartová V. OnkoBrno. Z dějin Masarykova onkologického ústavu v Brně. Masarykův onkologický ústav. 2015/2016:p. 33-39.

VĚRNÝM ČTENÁŘŮM



SUPPLEMENTUM

Management diagnostiky a léčby akutní myeloidní leukemie

REVOLADE®

JEDINÁ TPO-RA PERORÁLNÍ LÉČBA PRO **VŠECHNA STÁDIA PRIMÁRNÍ ITP*** PO SELHÁNÍ 1. LINIE LÉČBY[1,5,6]



- Snížení rizika krvácení o 76 %[§,2]
- Možné dosáhnutí setrvalé odezvy po vysazení léčby u pacientů s CR[1,3#]
- Dobře fungující bezpečnostní profil a dobrá tolerance[1,2,4]
- Perorální léčba s jednoduchým dávkováním[1]

***U dospělých pacientů s primární imunitní trombocytopénií.** § 6 měsíců studie RAISE v porovnání s placebem. #Odezva v počtu krevních destiček po vysazení Revolade může přetrvávat u pacientů*, kteří dosáhli kompletní odpovědi (CR).

1. Aktuální verze SPC Revolade, datum poslední revize textu: 12. května 2023. **2.** Cheng G et al. Lancet 2011;377(9763):393–402. Erratum in Lancet 2011;377(9763):382. **3.** Gonzalez-Lopez TJ et al. Am J Hematol 2015;90(3):E40–E43. **4.** Wong RSM et al. Blood 2017;130(23):2527–2536. **5.** Kozák T. et al. Transfuze Hematol Dnes 2023; 29(1): 68– 77. **6.** SÚKL přehled léčiv dostupný na https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html.

Zkrácená informace

Revolade® 25 mg potahované tablety; Revolade® 50 mg potahované tablety

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 25 mg nebo 50 mg. **Indikace:** *Přípravek Revolade je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární imunitní trombocytopenií (ITP), kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (např. kortikosteroidy, imunoglobuliny). Přípravek Revolade je indikován k léčbě pediatrických pacientů ve věku 1 roku a starších s ITP trvající 6 měsíců nebo déle od stanovení diagnózy, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (např. kortikosteroidy, imunoglobuliny). *Přípravek Revolade je indikován k léčbě trombocytopenie u dospělých pacientů s chronickou infekcí virem hepatitidy C (HCV), u kterých je stupeň trombocytopenie hlavním faktorem zabraňujícím zahájení terapie založené na interferonu nebo omezujícím možnost pokračovat v optimální terapii založené na interferonu. Přípravek Revolade je indikován k léčbě těžké aplastické anemie (SAA) u dospělých pacientů, kteří neodpovídali na léčbu předchozí imunosupresivní terapií nebo byli těžce předléčení a nejsou vhodní k transplantaci hematopoetických kmenových buněk. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka u pacientů s ITP a SAA je 50 mg a u pacientů s HCV, pediatrické populace ve věku od 1 roku do 5 let nebo pacientů východo- a jihovýchodoasijského původu 25 mg jednou denně. Nepřekračujte dávku 75 mg eltrombopagu jednou denně u diagnózy ITP, 150 mg eltrombopagu jednou denně u diagnózy SAA a 100 mg eltrombopagu jednou denně u diagnózy HCV. Pacienti s poruchou renálních funkcí by měli eltrombopag užívat pouze s opatrností. Eltrombopag by neměl být podáván pacientům s ITP, kteří mají poruchu jaterních funkcí (Child-Pugh skóre ≥5), jestliže nelze předpokládat, že přínos léčby převáží riziko vzniku trombózy portální žíly. U pacientů s ITP ve věku 65 let a s HCV a SAA ve věku 75 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. Přípravek Revolade se nedoporučuje používat u dětí mladších jeden rok s chronickou ITP z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti. Bezpečnost a účinnost eltrombopagu nebyly u dětí a dospívajících (< 18 let) s trombocytopenií spojenou s chronickou HCV nebo SAA stanoveny. Eltrombopag by měl být podán nejméně dvě hodiny před užitím nebo nejméně čtyři hodiny po užití jakéhokoli z produktů, jako jsou antacida, mléčné výrobky (nebo jiné potraviny obsahující kalcium), nebo minerální doplňky obsahující polyvalentní kationty (např. železo, kalcium, magnezium, hliník, selen a zinek). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na eltrombopag nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Podávání eltrombopagu může způsobit abnormality jaterních funkcí a těžkou hepatotoxicitu, která může být život ohrožující. Při přerušení léčby eltrombopagem se pravděpodobně znovu objeví trombocytopenie. Je doporučené sledovat pacienty s ohledem na rozvoj katarakty. Eltrombopag může zvyšovat riziko rozvoje nebo progrese tvorby retikulinových vláken v kostní dřeni. Eltrombopag nemá být používán k léčbě trombocytopenie způsobené MDS. U trombocytopenických pacientů s HCV a s pokročilým jaterním onemocněním, které je definováno hladinami albuminu ≤ 35 g/l nebo MELD skóre ≥ 10, existuje zvýšené riziko nežádoucích reakcí včetně potenciálně fatální jaterní dekompenzace a tromboembolických příhod pokud jsou léčeni eltrombopagem v kombinaci s terapií založenou na interferonu. Podrobněji viz SPC. Zvláštní skupiny pacientů: Pacientům se středně závažnou až závažnou poruchou jaterních funkcí a pacientům s chronickým onemocněním jater by měla být podávána nižší úvodní dávka eltrombopagu za pečlivého sledování. Eltrombopag by neměl být užíván u pacientů s Child-Pugh skóre ≥ 5. Zvýšené riziko nežádoucích účinků, včetně jaterní dekompenzace a tromboembolických příhod je u trombocytopenických pacientů s pokročilým chronickým onemocněním jater léčených eltrombopagem při přípravě na invazivní zákrok nebo podstupujících antivirovou terapii. Opatrnosti je třeba také u pacientů se známými tromboembolickými rizikovými faktory. Více viz SPC. Eltrombopag může interferovat s určitými laboratorními testy, byly hlášeny případy interference s testy na stanovení celkového bilirubinu a kreatininu. Přípravek Revolade není doporučen v průběhu těhotenství ani u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. **Interakce:** Při současném podávání eltrombopagu s cyklosporinem byla pozorována snížená expozice eltrombopagu. V tomto případě může být nutné zvýšit dávku eltrombopagu na základě počtu krevních destiček. Eltrombopag tvoří s polyvalentními kationty cheláty, což může snižovat absorbci léku. Eltrombopag interaguje s inhibitory HMG-CoA reduktázy, při současném podávání by mělo být zváženo snížení dávky statinů. Je zapotřebí rovněž zvýšená pozornost při jeho současném podávání s lopinavirem/ritonavirem, s vhodnou úpravou dávky eltrombopagu. **Nežádoucí účinky:** Populace z ITP studií: Velmi časté : nasofaryngitida♦, infekce horních dýchacích cest♦, kašel♦, nauzea, průjem, zvýšení ALT†, bolest zad. Časté : faryngitida, chřipka, orální herpes, pneumonie, sinusitida, tonzilitida, infekce dýchacích cest, gingivitida, anemie, eozinofilie, leukocytóza, trombocytopenie, snížení hemoglobinu, snížení počtu bílých krvinek, hypokalemie, snížení chuti k jídlu, zvýšení kyseliny močové v krvi, poruchy spánku, deprese, parestezie, hypoestezie, somnolence, migréna, suché oko, rozmazané vidění, bolest oka, snížení zrakové ostrosti, bolest ucha, vertigo, hluboká žilní trombóza, hematomy, návaly horka, orofaryngeální bolest♦, rinorea♦, vředy v ústech, bolest zubů♦, zvracení, bolesti břicha○, krvácení z dutiny ústní, flatulence, zvýšení AST†, hyperbilirubinemie, abnormální funkce jater, vyrážka, alopecie, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, petechie, myalgie, svalové spazmy, muskuloskeletární bolest, bolest kostí, proteinurie, zvýšení kreatininu v krvi, trombotická mikroangiopatie s renálním selháním, menoragie, pyrexie○, bolest na hrudi, astenie, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi. ○ Velmi časté u pediatrických pacientů s ITP. † Zvýšení ALT a AST se může vyskytnout současně, ačkoliv s nižší frekvencí. ♦ Nežádoucí účinky objevující se u pediatrické populace (ve věku od 1 do 17 let). Populace z HCV studií (v kombinaci s antivirovou terapií interferonem a ribavirinem): Velmi časté: anemie, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, kašel, nauzea, průjem, pruritus, myalgie, pyrexie, únava, onemocnění podobné chřipce, astenie, zimnice. Časté: infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, nazofaryngitida, chřipka, orální herpes, maligní nádory jater, lymfopenie, hyperglykémie, abnormální úbytek hmotnosti, deprese, anxieta, poruchy spánku, závratě, poruchy pozornosti, dysgeuzie, hepatická encefalopatie, letargie, porucha paměti, parestezie, katarakta, retinální exsudáty, suché oko, okulární ikterus, retinální hemoragie, vertigo, palpitace, dyspnoe, orofaryngeální bolest, dyspnoe při námaze, produktivní kašel, zvracení, ascites, bolesti břicha, bolesti horní části břicha, dyspepsie, sucho v ústech, zácpa, abdominální distenze, bolest zubů, stomatitida, gastroesofageální reflux, hemoroidy, abdominální diskomfort, esofageální varixy, hyperbilirubinémie, žloutenka, poškození jater vyvolané léky, vyrážka, suchá kůže, ekzém, svědivá vyrážka, erytém, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, alopecie, artralgie, svalové spazmy, bolest zad, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, bolest kostí, podrážděnost, bolest, malátnost, reakce v místě vpichu, nekardiální bolest na hrudi, otok, periferní otok, zvýšení bilirubinu v krvi, snížení hmotnosti, snížení počtu bílých krvinek, snížení hemoglobinu, snížení počtu neutrofilů, zvýšení INR, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, zvýšení glukózy v krvi, snížení albuminu v krvi. Populace z SAA studií: Velmi časté: bolest hlavy, závrať, kašel, orofaryngeální bolest, rinorea, průjem, nauzea, krvácení dásní bolest břicha, zvýšené transaminázy, bolest kloubů, bolest končetin, svalové spazmy, únava, horečka, zimnice. Časté: neutropenie, infarkt sleziny, přetížení železem, snížená chuť k jídlu, hypoglykemie, zvýšená chuť k jídlu, anxieta, deprese, synkopa, suché oko, katarakta, okulární ikterus, rozmazané vidění, porucha vidění, plovoucí zákaly sklivce, epistaxe, tvorba puchýřů na ústní sliznici, bolest v ústech, zvracení, abdominální diskomfort, bolest břicha, abdominální distenze, dysfagie, porucha zbarvení stolice, oteklý jazyk, porucha gastrointestinální motility, plynatost, hyperbilirubinemie, žloutenka, petechie, vyrážka, pruritus, kopřivka, kožní léze, makulární vyrážka, bolest zad, myalgie, bolest kostí, chromaturie, astenie, periferní otok, malátnost, zvýšení krevní kreatin fosfokinázy. Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Dostupné velikosti balení:** 28 potahovaných tablet. **Reg. č.:** EU/1/10/612/002, EU/1/10/612/005. **Datum registrace:** 11. 03. 2010. **Datum poslední revize textu SPC:** 12. 5. 2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen v terapii dospělých pacientů s imunitní trombocytopenií (ITP) a dětí starších 1 roku s chronickou formou ITP, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (jako např. kortikosteroidy, imunoglobuliny). ***Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.**

CZ2311237324/11/2023

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**

perorální terapie jednou denně
REVOLADE®
(eltrombopag olamine)



SCEMBLIX® po téměř dvou letech sledování nadále vykazoval klinicky a statisticky významně vyšší účinnost a lepší snášenlivost ve srovnání s bosutinibem.[1,3,4]

Výsledky studie ASCEMBL s 233 dospělými pacienty s Ph+ CML-CP, dříve léčených ≥2 TKI: 157 pacientů léčeno léčivým přípravkem SCEMBLIX® v dávce 40 mg dvakrát denně a 76 pacientů dostávalo bosutinib v dávce 500 mg jedenkrát denně, dokud nedošlo k nepřijatelné toxicitě nebo selhání léčby.[1]

INDIKACE léčivého přípravku SCEMBLIX® (asciminib) tablety[3]
SCEMBLIX® je inhibitor kináz indikovaný k léčbě dospělých pacientů s chronickou myeloidní leukémií s pozitivním filadelfským chromozomem (Ph+ CML) v chronické fázi (CP), kteří byli dříve léčeni dvěma nebo více inhibitory tyrozinkináz (TKI).

Zkrácená informace o přípravku Scemblix®

Scemblix® 20 mg potahované tablety Scemblix® 40 mg potahované tablety

Složení: *Léčivá látka:* asciminib 20 mg, asciminib 40 mg. **Indikace:** Přípravek Scemblix je indikován k léčbě dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukemií v chronické fázi (Ph+ CML-CP), kteří byli dříve léčeni nejméně dvěma inhibitory tyrosinkinázy. **Dávkování:** Doporučená denní dávka je 40 mg dvakrát denně v přibližně 12hodinových intervalech. Pokud dojde k vynechání dávky o méně než přibližně 6 hodin, je třeba dávku užít a další dávku užít podle plánu. Pokud dojde k vynechání dávky o více než přibližně 6 hodin, je třeba dávku vynechat a další dávku užít podle plánu. Asciminib má být trvale vysazen u pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat dávku 20 mg dvakrát denně. Nejméně 2 hodiny před a 1 hodinu po užití asciminibu je třeba se vyhnout konzumaci jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky myelosuprese. Hladiny sérové lipázy a amylázy mají být během léčby asciminibem vyšetřovány měsíčně nebo dle klinické potřeby. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pankreatické toxicity. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba provádět častější sledování. Pokud je zvýšení sérové lipázy a amylázy doprovázeno abdominální bolestí, je třeba léčbu dočasně přerušit a zvážit vhodné diagnostické testy k vyloučení pankreatitidy. Před zahájením léčby asciminibem se doporučuje provést elektrokardiogram a dále v průběhu léčby dle klinické potřeby. Před užíváním asciminibu je třeba vyřešit hypokalémii a hypomagnezémii a vše během léčby sledovat dle klinické potřeby. Během léčby asciminibem má být hypertenze a další kardiovaskulární rizikové faktory pravidelně monitorovány a řízeny standardní léčbou. Před zahájením léčby asciminibem mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu asciminibem, mají být pečlivě sledováni kvůli známkám a příznakům aktivní infekce HBV během léčby a dále několik měsíců po ukončení léčby. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu a léčivých přípravků se známým rizikem *torsade de pointes*, jako jsou například bepridil, chlorochin, klarithromycin, halofantrin, haloperidol, methadon, moxifloxacin nebo pimozid. Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu se silnými induktory CYP3A4 jako je například karbamazepin, fenobarbital, fenytoin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), jelikož mohou snižovat účinnost asciminibu. Opatrnosti je třeba také při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP3A4, o nichž je známo, že mají úzký terapeutický index, jako je například fentanyl, alfentanil, dihydroergotamin nebo ergotamin, dále pak při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP2C9 například fenytoin nebo warfarin a při souběžném podávání asciminibu se substráty OATP1B, BCRP nebo se substráty obou transportérů (př. sulfasalazin, methotrexát, pravastatin, atorvastatin, pitavastatin, rosuvastatin a simvastatin). **Těhotenství a kojení:** Sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku mají během léčby asciminibem a alespoň 3 dny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1 % otěhotnění). Podávání asciminibu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojeného novorozence/kojence má být kojení během léčby a alespoň 3 dny po ukončení léčby asciminibem přerušeno. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Asciminib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Doporučuje se však, aby se pacienti pociťující závratě, únavu nebo jiné nežádoucí účinky s potenciálním dopadem na schopnost bezpečně řídit nebo obsluhovat stroje těchto činností zdrželi, dokud nežádoucí účinky přetrvávají. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* Infekce horních cest dýchacích, trombocytopenie, neutropenie, anémie, dyslipidémie, bolest hlavy, závratě, hypertenze, kašel, zvýšená koncentrace pankreatických enzymů, zvracení, průjem, nauzea, abdominální bolest, zvýšená hladina jaterních enzymů, vyrážka, muskuloskeletální bolest, artralgie, únava, pruritus. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, chřipka, snížená chuť k jídlu, hyperglykémie, suché oči, rozmazané vidění, palpitace, pleurální výpotek, dyspnoe, nekardiální bolest na hrudi, pankreatitida, zvýšené hladiny bilirubinu v krvi, kopřivka, horečka, edém, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Přípravek Scemblix je dodáván v blistrech, balení obsahuje 60 potahovaných tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/22/1670/002, EU/1/22/1670/004. **Datum registrace:** 25.8.2022. **Datum poslední revize textu SPC:** 14.12.2023. **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. Réa D., Mauro M.J., et al.: A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood.* 2021 Nov 25;138(21):2031-2041. **2.** Manley P.W., Barys L., Cowan-Jacob S.W.: The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res.* 2020 Nov;98:106458. **3.** Souhrn údajů o léčivém přípravku Scemblix® (SPC), datum poslední revize textu 14.12.2023, www.sukl.cz. **4.** Hochhaus A., Réa D., Boquimpani C., et al.: Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia.* 2023 Mar;37(3):617-626.

CZ2402198307/02/2024

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.com**

SCEMBLIX®
(asciminib) 20 mg, 40 mg tablety