Onkologie

2024

3

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

HLAVNÍ TÉMA – MOŽNOSTI V LÉČBĚ KARCINOMU 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

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Adjuvantní léčba renálního karcinomu – nové výsledky studie KEYNOTE-564

Asciminib v léčbě chronické myeloidní leukemie

Současné terapeutické strategie léčby očního melanomu

Brigatinib v léčbě pacientů s ALK pozitivním NSCLC – výsledky studií BRIGHTSTAR a ALTA-1L

mRNA vakcíny v léčbě melanomu

Aktuální možnosti léčby HER2+ metastatického kolorektálního karcinomu

SDĚLENÍ Z PRAXE

Kombinovaná terapie u pokročilého primárně metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

Individualizovaná terapie u pacienta s karcinomem prostaty

Pembrolizumab v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic s metastázami do ledvin

Časopis je indexován v: EMBASE, Scopus

25 SOLEN let s vámi

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

Nevrátí se nikdy k nám…

Milé kolegyně, milí kolegové,

pamatujete se na písničku Waldemara Matušky ze 60. let minulého století? S refrénem…

C F C F

To všechno vodnes' čas, to všechno vodnes' čas

G

a hlavu za to dám, že nevrátí se nikdy k nám to,

C F C

co všechno vodnes' čas.

Léčbě metastatického karcinomu prostaty čas naopak velmi prospěl. Nemocným mužům přinesl prodloužení doby do progrese onemocnění, doby do symptomatické progrese, provázené zejména algickým syndromem, doby do vzniku kastrační rezistence u hormonálně senzitivního karcinomu a v neposlední řadě významné prodloužení přežití.

Viscerální metastázy jsou u karcinomu prostaty, oproti jiným malignitám, diagnostikovány poměrně zřídka. Data o jejich terapii jsou proto hodně omezená. Jaterní metastázy, zejména vícečetné, obecně představují lokalizaci s ne dlouhou dobou přežití. A není tomu jinak ani u karcinomu prostaty. Obecně je pro léčbu karcinomu prostaty s viscerálními metastázami, zejména u de novo diagnostikovaných nemocných, doporučována kombinace androgen deprivační léčby s chemoterapií. Nejvhodnější, jak se zdá, je využití trojkombinace; kastrační léčba s chemoterapií a novou hormonální terapií. Přesto je řada nemocných, u kterých podání chemoterapie není ideálním řešením, a jak je vidět v kazuistice, i dvojkombinace s inhibitorem androgenního receptoru pro nemocné s plicním postižením přináší kýžený benefit. V léčbě pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem získáváme díky PARP inhibitorům další účinnou zbraň. Jedná se o první personalizovanou medicínu u karcinomu prostaty. Slibné perspektivy probíhajících studií zaměřených na nová nastavení a strategie, jako jsou dřívější stadia onemocnění a kombinované terapie, přinesou prospěch značnému počtu takto nemocných mužů. Stereotaktickou radioterapii u karcinomu prostaty lze využít u kostních metastáz v rámci managementu oligometastatického onemocnění. Představuje také dobrou alternativu k ostatním frakcionačním schématům v případě primární radioterapie karcinomu prostaty.

A tak si s Waldemarem Matuškou můžeme zanotovat… a hlavu za to dám, že nevrátí se nikdy k nám… doba, kdy metastatický karcinom prostaty představoval chorobu s velmi krátkou, několika měsíční, dobou přežití, často doprovázenou bolestí a ne dobrou kvalitou života.

Přeji Vám pěkný den.

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.
Onkochirurgické oddělení,
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

ONKOLOGIE ROČNÍK 18, 2024, ČÍSLO 3 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:
Ing. Lenka Mihulkova, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, mob.: 734 567 854
Daniela Stojanovski, stojanovski@solen.cz
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, mob.: 721 603 709

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

SLOVO ÚVODEM

163 Jana Katolická
Nevrátí se nikdy k nám…

HLAVNÍ TÉMA – MOŽNOSTI V LÉČBĚ KARCINOMU PROSTATY

167 Jana Katolická
Přístup k léčbě viscerálních metastáz u metastatického karcinomu prostaty

171 Lucia Tomková
Apalutamid v první linii komplexní onkologické léčby pacienta s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty

174 Otakar Čapoun
Olaparib v léčbě metastatického karcinomu prostaty

180 Pavel Krupa
Stereotaktická radioterapie v léčbě karcinomu prostaty

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

184 Tomáš Büchler
Adjuvantní léčba renálního karcinomu – nové výsledky studie KEYNOTE-564

190 Petra Bělohlávková
Asciminib v léčbě chronické myeloidní leukemie

193 Jindřich Kopecký, Ondřej Kubeček, Peter Priester, Iva Priester, Alžběta Hlodáková
Současné terapeutické strategie léčby očního melanomu

201 Daniel Krejčí
Brigatinib v léčbě pacientů s ALK pozitivním NSCLC – výsledky studií BRIGHTSTAR a ALTA-1L

204 Linda Řandová, Ondřej Kodet
mRNA vakcíny v léčbě melanomu

208 Marián Liberko, Renata Soumarová
Aktuální možnosti léčby HER2+ metastatického kolorektálního karcinomu



Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

Moving forward

Otevírá nové obzory ve 3. linii mCRC

CELKOVÉ PŘEŽITÍ VÍCE NEŽ 10 MĚSÍCŮ[1]

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

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®

SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE*:** V kombinaci s bevacizumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC), kteří podstoupili dva předchozí režimy protinádorové léčby zahrnující chemoterapie založené na fluorpyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látky a/nebo anti-EGFR látky**. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluorpyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální junkce, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušení dávkování, opětovné zahájení léčby a snížení dávky viz Souhrn údajů o přípravku. Při použití přípravku Lonsurf v kombinaci s bevacizumabem k léčbě metastazujícího CRC je dávka bevacizumabu 5 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jednou za 2 týdny**. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** *Útlum kostní dřeně:* Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10^9/l, počet trombocytů < 75 × 10^9/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. *Gastrointestinální toxicita:* antiemetika, léky proti průjmu a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. *Porucha funkce ledvin:* Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf; pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. *Porucha funkce jater:* přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. *Proteinurie:* doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. *Pomocné látky:* laktosa. **INTERAKCE*:** Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA*:** Pacientům, kteří si přejí počít dítě, se doporučuje, aby před zahájením léčby přípravkem Lonsurf vyhledali reprodukční poradenství ohledně kryokonzervace vajíček nebo spermií**. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ*:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE*:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** *Velmi časté:* Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava, stomatitida. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, infekce, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgeuzie, závratě, bolest hlavy, hypertenze, dušnost, bolest břicha, zácpa, ulcerace v ústech, orální poruchy, hyperbilirubinemie, vyrážka, artralgie, myalgie, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté:* Infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, kandidózní infekce, bakteriální infekce, neutropenická sepse, infekce horních cest dýchacích, konjuktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, periferní neuropatie, neurotoxicita, parestezie, letargie, vertigo, angina pectoris, arytmie, palpitace, hypotenze, zrudnutí, plicní embolie, dysfonie, epistaxe, rinorea, kašel, gastrointestinální krvácení, ileus, kolitida, gastritida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, análnízánět, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, glositida, onemocnění zubu, říhání, flatulence, hepatotoxicita, syndrom palmárně-plantární erytrodysestezie, kopřivka, akné, hyperhidróza, porucha nehtů, bolest kostí, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, porucha mikce, hematurie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změn tělesné teploty, nepříjemné pocity v končetinách, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšení INR, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. *Vzácné***:* Infekční enteritida, tinea pedis, septický šok, granulocytopenie, dna, hypernatremie, pocit pálení, dysestezie, hyperestezie, hypoestezie, synkopa, katarakta, suché oči, rozostřené vidění, diplopie, snížení zrakové ostrosti, ušní diskomfort, embolie, orofaryngeální bolest, pleurální výpotek, ascites, akutní pankreatitida, subileus, zápach z úst, bukální polyp, hemoragická enterokolitida, krvácení z dásní, ezofagitida, periodontální nemoc, proktalgie, refluxní gastritida, biliární dilatace, puchýř, erytém, hypersenzitivní reakce na světlo, olupování kůže, otok kloubů, neinfekční cystitida, leukocyturie, xeróza, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, prodloužení QT intervalu na EKG, pokles celkové hladiny proteinů. *Post-marketingové zkušenosti:* hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ*:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ*:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 07/2023. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v monoterapii v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v kombinaci s bevacizumabem v indikaci kolorektální karcinom a není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni. Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf

SERVIER
moved by you

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

SDĚLENÍ Z PRAXE

213 Dominika Kryštofová
Kombinovaná terapie u pokročilého primárně metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

216 Adam Lukáč
Individualizovaná terapie u pacienta s karcinomem prostaty

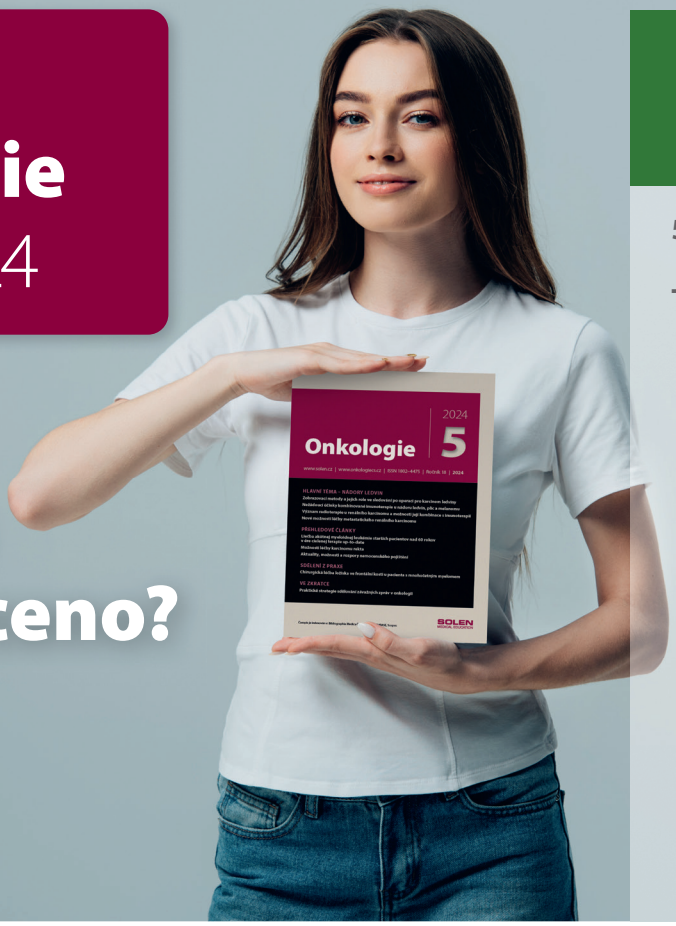
220 Simona Marušáková
Pembrolizumab v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic s metastázami do ledvin

PRO SESTRY

223 Lucia Mazúchová, Simona Kelčíková, Erika Maskálová
Samovyšetrenie prsníkov ako dôležitá súčasť prevencie rakoviny prsníka u žien

Onkologie
na rok 2024

Už máte předplaceno?



PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2024 ZÍSKÁTE

5 čísel ve vaší schránce

Tematická suplementa

Čtení na tabletech, PC a telefonech

Přístup do archivu časopisu on-line

Cena předplatného na rok 2024: 1 350 Kč

OBJEDNÁVEJTE
www.onkologiecs.cz
predplatne@solen.cz
585 204 335

25 SOLEN let s vámi

Přístup k léčbě viscerálních metastáz u metastatického karcinomu prostaty

Jana Katolická
Onkochirurgické oddělení, FN u svaté Anny, Brno

Kombinovaná léčba metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty a sekvenční léčba metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty významně prodloužila přežití mužů s tímto onemocněním. Pacienti s viscerálními metastázami mají vždy horší prognózu než pacienti s metastázami pouze v kostech. Pacienti s jaterními metastázami mají obvykle nejhorší výsledky přežití ve srovnání s pacienty s kostními metastázami nebo jinými místy viscerálních metastáz.

Klíčová slova: metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty, kastračně rezistentní karcinom prostaty, viscerální metastázy, antiandrogeny nové generace, chemoterapie.

Approach to treatment of visceral metastases in metastatic prostate cancer

Combined treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer and sequential treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer significantly prolonged the survival of men with this disease. Patients with visceral metastases invariably have a worse prognosis than patients with bone-only metastase. Patients with liver metastases typically have the worst survival outcomes compared to those with bone metastases or other sites of visceral metastases.

Key words: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer, visceral metastasis, second novel hormonal therapy, chemotherapy.

Kostní metastázy diagnostikujeme u většiny pacientů s metastatickým karcinomem prostaty. Prognóza mužů s pouze kostním postižením je ve srovnání s jinými lokalitami metastatického postižení relativně příznivá. Nemocní s karcinomem prostaty a viscerálními metastázami mají vždy horší prognózu než pacienti s kostními metastázami (1). Ve studii zahrnující pacienty v databázi SEER (The Surveillance, Epidemiology and End Results Program) (2010–2013) pacienti s de-novo kostními metastázami plus viscerálními metastázami měli významně vyšší úmrtnost specifickou pro karcinom prostaty proti pacientům pouze s kostními metastázami: kostní + mozkové metastázy (poměr rizik [HR] 1,48), kostní + jaterní metastázy (HR 2,18), kostní + plicní metastázy (HR 1,33) (2). Také biologie viscerálních metastáz se od biologie kostních metastáz výrazně liší. Studie zjistily fyziologicky a klinicky významné rozdíly mezi metastázami kostí, jater a lymfatických uzlin (3).

Oblast terapie metastatického hormonálně senzitivního karcinomu (mHSPC) a metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty (mCRPC) se za posledních 10 let významně změnila v důsledku dobrého efektu systémové terapie založené na kombinacích (4). Kombinované terapie využívající inhibitor signalizace androgenního receptoru (ARSI) a/nebo docetaxel (DOC) plus androgenní deprivační terapie (ADT) změnily léčebná doporučení pro mHSPC i mCRPC (5). Četné studie prokázaly přínos pro přežití pro ARSI a DOC u pacientů stratifikovaných podle nádorové zátěže, definované jako nemoc

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(3):167-170**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.030**
Článek přijat redakcí: 18. 2. 2024
Článek přijat k tisku: 11. 3. 2024

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.
jana.katolicka@fnusa.cz

nízkého vs. velkého objemu tzv. high-volume (6). Viscerální metastázy, podstatná složka „high-volume" nemoci, jsou často považovány za prognosticky nejhorší místo pro metastázy, což má za následek horší celkové přežití (OS) v jak u pacientů s mHSPC, tak u pacientů s mCRPC (Tab. 1, 2) (6). Podle některých odborníků by se kombinace s docetaxelem měla používat u pacientů s viscerálními metastázami a jiní naopak preferují ARSI. Metaanalýza, hodnotící účinnost systémové léčby u pacientů s rakovinou prostaty s viscerálními metastázami (6) byla zaměřená na využití kombinované terapie u viscerálních metastáz u mHSPC a mCRPC. Jedná se o systematický přehled a metaanalýzu; ne o přímo srovnávací studii.

Tab. 1. *Přehled výsledků klinických studií mHSPC (6)*

Studie	Indikace	Léčebné rameno	Kontrolní rameno	% nemocných s viscerálními MTS	Medián OS (měsíce) viscerální MTS léčebné vs kontrolní rameno
Triplet					
ARASENS	mHSPC	DAR + Doc + ADT	DOC + ADT	18	žádná data
Doublet založený na ARSI					
ARCHES	mHSPC	ENZA + ADT	ADT	11	48,5/50,3
ENZAMET	mHSPC	ENZA + ADT	NSAA + ADT	12	žádná data
TITAN	mHSPC	APA + ADT	ADT	12	40,8/30,1
LATITUDE	mHSPC deNovo	ABI + ADT	ADT	19	NR/32,3
Doublet založený na docetaxelu					
CHAARTED	mHSPC	DOC + ADT	ADT	16	žádná data

mHSPC – metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty, OS – celkové přežití, MTS – metastázy, ARSI – antiandrogeny nové generace, DAR – darolutamid, Doc – docetaxel, ADT – androgen deprivační terapie, ENZA – enzalutamid, NSAA – nestaroidní antiandrogen, APA – apalutamid, ABI – abirateron, NR – nehodnoceno

Tab. 2. *Přehled výsledků klinických studií mCRPC (6)*

Studie	Indikace	Léčebné rameno	Kontrolní rameno	% nemocných s viscerálními MTS	Medián OS (měsíce) viscerální MTS léčebné vs kontrolní rameno
Pre ARSI					
PREVAIL	preDOC	ENZA + ADT	ADT	12	27,8/22,8
AFFIRM	postDOC	ENZA + ADT	ADT	23	13,4/9,5
COU-AA-301	postDOC	ABI + ADT	ADT	10	12,9/8,3
Post ARSI					
PROfound	různé pre nebo post DOC	OLA + ADT	ARSI + ADT	32	žádná data
CARD	postDOC	CBZ + ADT	ARSI + ADT	18	žádná data
VISION	postDOC	177-Lu-PSMA-617	SOC	21	žádná data

mCRPC – metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty, OS – celkové přežití, MTS – metastázy, ARSI – antiandrogeny nové generace, Doc – docetaxel, ADT – androgen deprivační terapie, ENZA – enzalutamid, ABI – abirateron, OLA – aplaparib, CBZ – kabazitaxel, SOC – standardní péče

Viscerální metastázy a metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty

Podle výše uvedené analýzy (6) dvojkombinační terapie mHSPC založená na ADT + ARSI, snížila riziko celkové mortality u pacientů s mHSPC s viscerálními metastázami (HR: 0,77,95% CI: 0,61–0,96). Léčba dvojkombinací založená na ARSI také snížila riziko progrese onemocnění (PFS) u pacientů s mHSPC a viscerálními metastázami (HR: 0,58,95% CI: 0,45–0,75). Pokud se zaměříme na účinnost dvojkombinační terapie založené na docetaxelu u mHSPC, tak studie CHAARTED poskytla údaje o celkovém přežití (OS) u pacientů s mHSPC léčených DOC + ADT stratifikované podle přítomnosti viscerálních metastáz (7). Mezi 502 pacienty s velkoobjemovým onemocněním přidání DOC k ADT významně snížilo riziko celkové mortality u pacientů s viscerálními metastázami (HR: 0,53,95% CI: 0,30–0,92). Tripletová terapie sestávající z darolutamidu + docetaxelu + androgen deprivační terapie (DAR + DOC + ADT) měla nejvyšší pravděpodobnost zlepšení OS, bez ohledu na metastatické místo u pacientů s mHSPC (6). U nemocných s viscerálními metastázami navíc kombinovaná terapie založená na DOC vedla k příznivé pravděpodobnosti zlepšení OS s pořadím léčby DAR + DOC + ADT (90 %) následované DOC + ADT (78 %). Toto zjištění je v souladu s předchozími studiemi a doporučeními o preferenčním použití DOC u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty a s viscerálními metastázami (8). Viscerální metastázy, konkrétně jaterní metastázy, byly často spojeny s vyšší pravděpodobností neuroendokrinní diferenciace, což je rys poukazující na špatné přežití, které je spojeno se ztrátou androgenního receptoru a rezistencí na hormonální terapii (9). To by mohlo být vysvětlením nejlepšího OS získaného intenzifikací léčby (tj. přidáním chemoterapie k hormonální terapii) u pacientů s viscerálními metastázami. Uvedená metaanalýza (6) potvrdila užitečnost tripletové terapie u pacientů s mHSPC s viscerálními metastázami, přičemž nejvyššího klinického přínosu bylo dosaženo u tripletové terapie s DAR + DOC + ADT. Viscerální metastázy obecně jsou silným prediktorem horšího celkového přežití. Nedávno publikovaná analýza dat jednotlivých pacientů ze studie LATITUDE ukázala, že přítomnost jaterních metastáz byla nezávislým prognostickým faktorem horšího OS. Kromě toho, na základě údajů z reálného světa, jaterní metastázy byly považovány za spolehlivější prediktor horší doby do vzniku kastrační rezistence, PFS2 a celkového přežití po dvojkombinační terapii mHSPC založené na ARSI a také DOC ve srovnání s plicními metastázami (10).

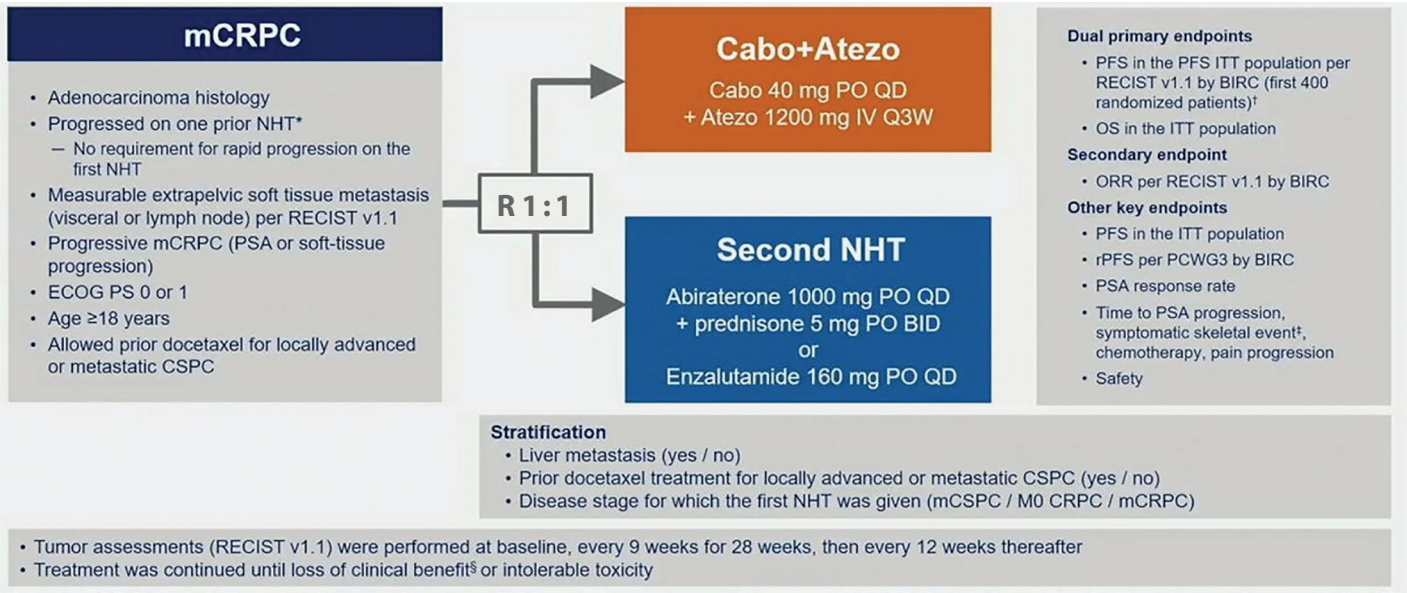
Viscerální metastázy a metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty

Kombinovaná terapie založená na ARSI významně snížila riziko celkové mortality u pacientů s mCRPC po docetaxelu s viscerálními metastázami (HR: 0,79, 95% CI: 0,63–0,98) (6). Studie PREVAIL s enzalutamidem v prechemoindikaci odhalila přínos OS pouze u pacientů bez viscerálních metastáz (HR: 0,68, 95% CI: 0,56–0,82); statistické významnosti u pacientů s viscerálními metastázami nebylo dosaženo (HR: 0,82, 95% CI: 0,55–1,23) (11). Studie CARD, která hodnotila sekvenční dopad kabazitaxelu oproti jiným ARSI u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění po DOC i ARSI, ukázala lepší HR pro OS u pacientů bez viscerálních metastáz (HR: 0,50, 95 % CI: 0,36–0,69); stati-

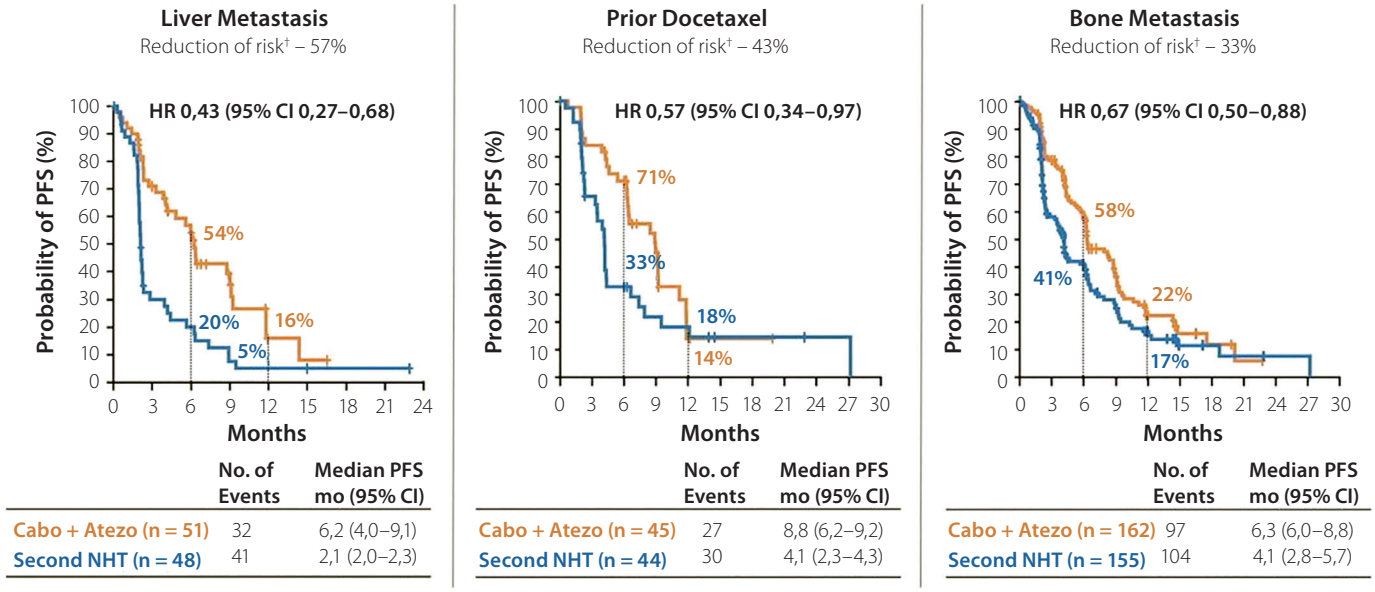
stické významnosti u pacientů s viscerálními metastázami nebylo dosaženo (HR: 0,79, 95% CI: 0,41–1,52) (12). Studie PROfound, která sledovala účinnost olaparibu vs ARSI u pacientů s mCRPC, kteří měli změny v homologních rekombinačních opravných genech a jejichž onemocnění progredovalo během předchozí léčby ARSI, uvedli, že olaparib vedl k omezenému přínosu OS u pacientů s viscerálními metastázami (HR: 0,99, 95% CI: 0,57–1,74) ve srovnání s těmi, kteří měli pouze kostní metastázy (HR: 0,64, 95% CI: 0,35–1,22) (13). Studie VISION, která hodnotila účinnost 177-Lu-PSMA-617 (lutetium-177-prostatický specifický membránový antigen-617) vs. standardní léčba (včetně ARSI) u pacientů s mCRPC, u kterých došlo k progresi onemocnění po ARSI a chemoterapii taxanem, poskytla údaje o celkovém přežití stratifikovaném podle přítomnosti nebo nepřítomnosti jaterních metastáz. Autoři uvedli, že přínos OS byl pozorován pouze u pacientů bez jaterních metastáz (HR: 0,62, 95% CI: 0,51–0,76); statistické významnosti u pacientů s jaterními metastázami nebylo dosaženo (HR: 0,87, 95% CI: 0,53–1,43) (14). U pacientů s mCRPC, intenzivně předléčených různými liniemi, existují 2 typy viscerálních metastáz, jedním je přítomnost viscerálních metastáz při diagnóze a druhým je vznik viscerálních metastáz během systémové léčby. Nedávno publikovaná data prokázala, že OS u pacientů s objevujícími se viscerálními metastázami během léčby byl významně kratší než u pacientů s viscerálními metastázami při diagnóze (15). V rámci kongresu American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU) v letošním roce 2024 Dr. Neeraje Agarwala prezentoval předběžná data o CONTACT-02, studii fáze 3, s kombinací kabozantinib + atezolizumab vs. nová hormonální terapie u pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty (16). Studie hodnotila použití kabozantinibu + atezolizumabu oproti druhé nové hormonální terapii u mCRPC s měřitelnými metastázami extrapelvických měkkých tkání (viscerálních nebo lymfatických uzlin) po progresi první nové hormonální terapie. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 na kabozantinib + atezolizumab (kabozantinib [40 mg PO denně] + atezolizumab [1 200 mg IV každé 3 týdny]) nebo kontrolní (abirateron [1 000 mg PO denně] + prednison [5 mg PO dvakrát denně] nebo enzalutamid [160 mg PO denně]): Muži byli stratifikováni podle jaterních metastáz (ano/ne), předchozího docetaxelu pro mHSPC (ano/ne) a předchozí nové hormonální terapie pro mHSPC, M0CRPC nebo mCRPC (Obr. 1). Při uzávěrce dat (28. února 2023) bylo 507 pacientů randomizováno k léčbě kabozantinibem + atezolizumabem (n = 253) nebo do kontrolní skupiny (n = 254). Výchozí a klinické charakteristiky byly vyvážené mezi kabozantinibem + atezolizumabem a kontrolními rameny: 23 % a 24 % mělo jaterní metastázy, 23 % a 23 % dostávalo docetaxel pro mHSPC a 72 % a 74 % dostávalo první novou hormonální terapii pro mCRPC. Průběžná analýza OS v populaci ITT (49 % cílových příhod) ukázala trend ke zlepšení při podávání kabozantinibu + atezolizumabu (HR 0,79, 95% CI 0,58–1,07). Dr. Agarwal zakončil svou prezentaci o předběžných slibných výsledcích randomizované studie fáze 3 CONTACT-02 následně; kabozantinib + atezolizumab významně zlepšily radiografické PFS oproti druhé nové hormonální léčbě u pacientů, kteří progredovali po předchozí nové hormonální léčbě a mají mCRPC s extrapelvickým uzlinovým nebo viscerálním onemocněním, radiologické PFS bylo zvláště pozoruhodné u pacientů s jaterními metastázami a u těch, kteří dříve dostávali docetaxel pro mHSPC (Obr. 2). Údaje o OS jsou sice nezralé, ale u kabozantinibu + atezolizumabu byl trend ke zlepšení, včetně vysoce rizikových populací, toxicita hlášená u každého léčebného ramene byla zvládnutelná. Studie CONTACT-02 je prozatím jedinou studií fáze 3 režimu založeného na inhibitorech imunitního kontrolního bodu, která prokazuje významné zlepšení radiografického PFS u karcinomu prostaty s viscerálními metastázami. Nadále probíhá sledování celkového přežití.

Dokážeme dnes standardizovat přístup k léčbě mužů s viscerálními metastázami karcinomu prostaty pro využití v běžné klinické praxi? Odpověď na tuto otázku je poměrně složitá. K dispozici máme data o léčebné odpovědi jak po podání inhibitorů signalizace androgenního receptoru, tak chemoterapie, obě varianty v kombinaci s androgen deprivační terapií. Příznivé výsledky v léčbě metastatického hormonálně senzitivního karcinomu s viscerálními metastázami lze, dle současných dat, očekávat od trojkombinace

Obr. 1. *Design studie CONTACT-02 (16)*



Obr. 2. *Doba do progrese ve studii CONTACT-02 podle lokalizace metastáz a předchozího podání docetaxelu (16)*



	No. of Events	Median PFS mo (95% CI)
Cabo + Atezo (n = 51)	32	6,2 (4,0–9,1)
Second NHT (n = 48)	41	2,1 (2,0–2,3)

	No. of Events	Median PFS mo (95% CI)
Cabo + Atezo (n = 45)	27	8,8 (6,2–9,2)
Second NHT (n = 44)	30	4,1 (2,3–4,3)

	No. of Events	Median PFS mo (95% CI)
Cabo + Atezo (n = 162)	97	6,3 (6,0–8,8)
Second NHT (n = 155)	104	4,1 (2,8–5,7)

docetaxel + darolutamid + ADT. V našich podmínkách ale tato léčebná varianta, prozatím, není možná bez schválení revizním lékařem. Předběžné výsledky studie CONTACT-02 (kabozantinib s atezolizumabem) poukazují na prodloužení doby do progrese choroby u nemocných s viscerálními metastázami s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty. Prozatím si ale v terapii mCRPC v naší běžné praxi musíme vystačit s chemoterapií nebo ARSI. V rozhodovacím procesu o výběru preparátu hraje významnou roli schopnost nemocných zvládnout toxicitu chemoterapie nebo ARSI, jejích celkový klinický stav a také přítomnost přidružených chorob.

Závěr

Nové možnosti systémové kombinované terapie využívající antiandrogeny nové generace, chemoterapii a dle výsledků jedné z posledních studií také inhibitory imunitního kontrolního bodu s cílenou léčbou snižují riziko progrese a prodlužují přežití u pacientů s mHSPC i s mCRPC, bez ohledu na stav viscerálních metastáz. Vzhledem k malému počtu pacientů s viscerálními metastázami jsou pro obohacení klinického rozhodování vhodné souhrnné analýzy nebo studie s informacemi zaměřenými na tuto skupinu nemocných.

LITERATURA

1. Shou J, Zhang Q, Wang S, Zhang D. The prognosis of different distant metastases pattern in prostate cancer: A population based retrospective study. Prostate. 2018;78(7):491-497.
2. Whitney CA, Howard LE, Posadas EM, et al. In Men with Castration-Resistant Prostate Cancer, Visceral Metastases Predict Shorter Overall Survival: What Predicts Visceral Metastases? Results from the SEARCH Database. Eur Urol Focus. 2017;3(4-5):480-486.
3. Akfirat C, Zhang X, Ventura A, et al. Tumour cell survival mechanisms in lethal metastatic prostate cancer differ between bone and soft tissue metastases. J Pathol. 2013;230(3):291-297.
4. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II-2020 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. EurUrol. 2021;79(2):263-282.
5. Sung WWY, Choi HCW, Luk PHY, So TH. A cost-effectiveness analysis of systemic therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Front Oncol. 2021;11:627083.
6. Yanagisawa T, Rajwa P, Kawad T, et al. Efficacy of Systemic Treatment in Prostate Cancer Patients With Visceral Metastasis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Network Meta-analysis. J Urol 2023;210(3):416-429. doi: 10.1097/JU.0000000000003594.
7. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA. Chemo-hormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805CHAARTED trial. J Clin Oncol. 2018;36(11):1080-1087.
8. Chi K, Hotte SJ, Joshua AM. Treatment of mCRPC in the AR-axis-targeted therapy-resistantstate. Ann Oncol. 2015; 26(10):2044-2056.
9. Pouessel D, Gallet B, Bibeau F. Liver metastasesin prostate carcinoma: clinical characteristics andoutcome. BJU Int. 2007;99(4):807-811.
10. Koroki Y, Taguri M. Clinical outcomes offirst subsequent therapies after abiraterone acetateplus prednisone for high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer in the LATITUDE study. Target Oncol. 2022;18(1):119-128.
11. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy.N Engl J Med. 2014;371(5):424-433.
12. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2019;381(26):2506-2518.
13. Hussain M, Mateo J, Fizazi K. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant pros-tate cancer. N Engl J Med. 2020;383(24):2345-2357.
14. Sartor O, de Bono J, Chi KN. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2021;385(12):1091-1103.
15. Iwamoto H, Izumi K, Shimada T. Androgen receptor signaling-targeted therapy and taxane chemotherapy induce visceral metastasis in castration-resistant prostate cancer. Prostate. 2021;81(1):72-80.
16. Agarwal N. Huntsman Cancer Institute at the University of Utah, Salt Lake City, UT the Genitourinary (GU). American Society of Clinical Oncology (ASCO). Annual Meeting, San Francisco, CA, 25.–27. Jan. 2024.

Apalutamid v první linii komplexní onkologické léčby pacienta s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty

Lucia Tomková
Onkologicko-chirurgické oddělení, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

V naší kazuistice prezentujeme komplexní léčbu pacienta s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (mHSPC), se vstupně symptomatickým viscerálním postižením plic. Pacient profituje z dvojkombinační terapie (androgen deprivační terapii + apalutamid) s dobrou kvalitou života.

Klíčová slova: apalutamid, androgen deprivační terapie, metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty, viscerální metastázy.

Apalutamid in the first line of complex oncological therapy of a patient with hormone-sensitive prostate cancer

In our case report we want to demonstrate a complex therapy of a patient with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) with initially symptomatic visceral metastases of lungs. Patient profits from doublet combination (androgen deprivation therapy + apalutamid) with good quality of life.

Key words: apalutamid, androgen deprivation therapy, metastatic hormone-sensitive prostate cancer, visceral metastases.

Úvod

Jedním z nejčastějších nádorů v České republice je u mužů karcinom prostaty a jeho incidence dlouhodobě narůstá. Přesto dosahuje pětileté přežití léčených pacientů v recentním období hodnoty 95,8 %. Ke zlepšení přežití dochází v posledních letech nejen u pacientů s lokalizovaným onemocněním, ale i u pacientů diagnostikovaných ve III. a IV. klinickém stadiu (1).

Karcinom prostaty je vysoce androgen-dependentní onemocnění a základem jeho léčby je snížení hladiny testosteronu na tzv. kastrační úroveň (2). U pokročilého onemocnění je dnes standardním postupem u pacientů v dobrém klinickém stavu kombinovaná medikamentózní terapie v dubletu nebo tripletu, která zahrnuje androgen deprivační terapii (ADT) s novou hormonální terapií (NHT) nebo chemoterapii případně obojí (3). Pomocí této terapie jsme dnes schopni ovlivnit gonadotropní i androgenní signální dráhu na více úrovních, což vede k silné protinádorové aktivitě (2).

Popis případu

Pacient, ročník 1949, je v dubnu 2023 došetřován pro nově vzniklý pleurální výpotek provázený dušností cestou chirurgické kliniky naší fakultní nemocnice. Na CT vyšetření je zobrazen významný pravostranný fluidothorax (Obr. 1) sahající až k apexu plíce, ve středním plicním laloku patrny 3 ohraničená ložiska subpleurálně velikosti 7 mm. Dále je popisován nález rozšířeného mediastina s vícečetně zvětšenými uzlinami kolem oblouku aorty (Obr. 2). Následně je provedena videotorakoskopie (VTS) s biopsií uzlin mediastina a klínovitou resekcí plicního laloku S6. Pro sanaci fluidothoraxu je zaveden hrudní drén, který

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.

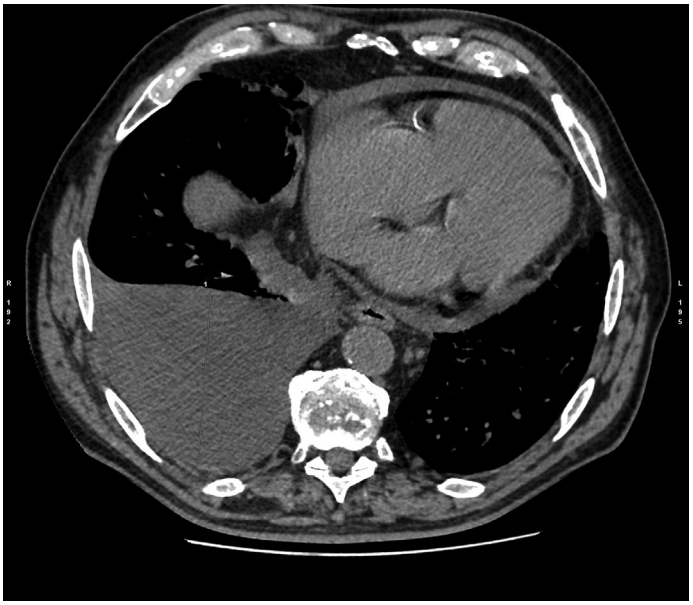
Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(3):171-173**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.031**
Článek přijat redakcí: 1. 3. 2024
Článek přijat k tisku: 12. 3. 2024

MUDr. Lucia Tomková
lucia.tomkova@fnusa.cz

Obr. 1. *Rozsah fluidothoraxu dle CT vyšetření mediastina a plic před zahájením kombinované terapie*



Obr. 2. *Postižení mediastinálních uzlin dle CT vyšetření mediastina a plic před zahájením kombinované terapie*



v pooperačním období kontinuálně odvádí doplňující se výpotek.

Histologicky nález odpovídá metastatické nádorové infiltraci mediastina a plíce prostatickým acinárním adenokarcinomem, Gleason score patologem uvedeno není. Pacient je následně předán do péče našeho onkologického oddělení v květnu 2024.

Ze subjektivních potíží po přijetí na naše pracoviště vstupně dominují jen dýchací obtíže lehkého rázu. Nemocný, i když má zavedený hrudní drén, je jinak v klinicky výborném stavu, je schopen všech úkonů odpovídajících ECOG PS 0 (tomu ani nelze uvěřit). V osobní anamnéze uvádí eufrekvenční fibrilaci síní a hypertenzi na monoterapii, bez dalších chronických nemocí.

Byl doplněn onkologický staging. Na CT břicha a pánve jsou popsané ojedinělé uzliny v pravém třísle do 14 mm, prostata s kalcifikacemi, bez známek postižení axiálního skeletu. Kostní postižení nebylo rovněž prokázáno ani na scintigrafii skeletu. Onemocnění uzavřeno jako metastatický karcinom prostaty, klinického stadia IV, cT2 N1 pM1, iniciální hladina prostatického antigenu (PSA) 338 µg/l.

Na našem oddělení je zahájená okamžitá androgen deprivační terapie (ADT). Vzhledem ke kardiovaskulárnímu riziku u pacienta volíme preparát degarelix. Do kombinace je zvolen preparát ze skupiny antiandrogenů nové generace apalutamid 60 mg tbl v dávce 240 mg/den per orálně. Již do týdne od zahájení terapie dochází ke zmenšení sekrece do hrudního drénu, ten proto extrahován. Na kontrolním RTG hrudníku zobrazen jen minimální výpotek, bez nutnosti punkce. Stav pacienta umožnuje další léčbu ambulantní cestou.

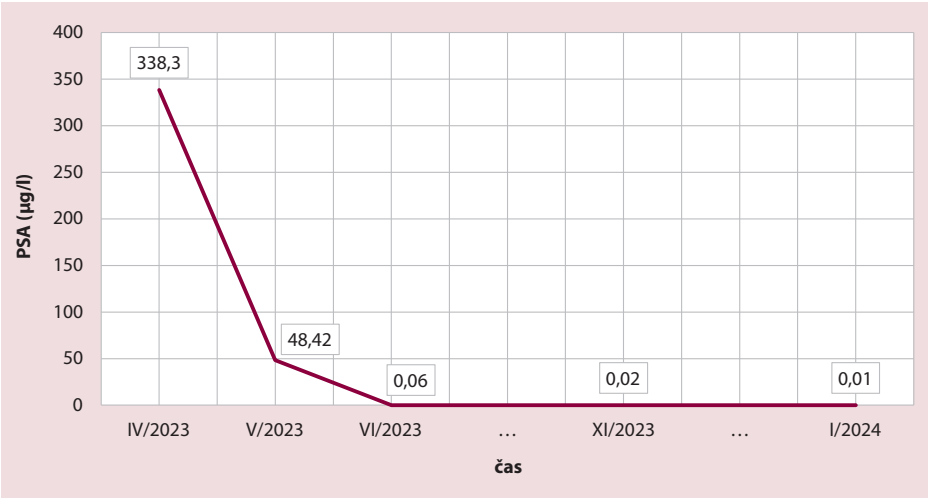
Pacient pravidelně dochází do naší ambulance. Testosteron již po měsíci léčby dosahuje kastračních hladin, PSA v srpnu 2023 klesá na hodnotu 0,06 µg/l, (Graf 1) a dle CT restagingu onemocnění dosahuje celkové remise. Zvětšené uzliny v mediastinu nejsou patrny, fluidothorax nepřítomen, plíce bez patrných ložisek. Prostata do 3,5 cm, bez přítomnosti zvětšených uzlin v pánvi, bez postižení skeletu. Pacient subjektivně bez potíží, lokálně rána po VTS a drénu zhojena, je bez bolestí, bez další dušnosti, terapii toleruje dobře.

Tento stav nadále stabilizován i při poslední kontrole na začátku ledna 2024, trvá medikamentózní kastrace, nadále užívá apalutamid v dávce 240 mg/den s dobrou kvalitou života, bez kardiovaskulárních příhod. Pacient bude nadále sledován v naší ambulanci a bude pokračovat v zavedené terapii až do progrese onemocnění v metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty (mCRPC). Dle vývoje klinického stavu pacienta pak budeme volit následnou terapii.

Diskuze

V době diagnózy má v České republice až 12 % pacientů metastázy (data dle ÚZIS od r. 2011) (1). Nejčastěji postiženým místem bývá kost a lymfatické uzliny. U menšího procenta nemocných nacházíme metastázy v játrech

Graf 1. *Pokles PSA u pacienta*



nebo plicích. Izolované postižení plic metastázami je však poměrně vzácné (4). Dle kritérií, které definovaly studie CHAARTED a LATITUDE, jde při viscerálních metastázách o vysoce objemový a vysoce rizikový karcinom (5, 6).

Kombinovanou terapii metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty jako standardní postup doporučuje také Evropská urologická společnost (7). Většinou bývá preferováno podání dvojkombinace chemoterapie v kombinaci s ADT nebo trojkombinace chemoterapie s ADT a NHT. Další z možností je kombinovaná hormonální terapie ADT + NHT. Stávající možnosti NHT představují abirateron, enzalutamid a apalutamid. Je to také jedna z možností terapie nemocných s viscerálními metastázami.

Při volbě terapeutického postupu bychom vždy měli kromě místa a rozsahu nádorového postižení zvážit performans status (ECOG PS) skóre pacienta, jeho symptomy a komorbidity a v neposlední řadě i preference pacienta (7). Náš nemocný, po vysvětlení zejména nežádoucích účinků kombinované terapie, z nabízených možností preferoval ADT + NHT.

S ohledem na kardiovaskulární historii našeho pacienta vzniká v souvislosti s podáváním hormonální terapie riziko kardiální dekompenzace. Mezi popisované nežádoucí účinky ADT a NHT patří indukce hypertenze, ischemické choroby srdeční, arytmie a tromboembolické nemoci. Přesto podání hormonální terapie není absolutní kontraindikací, vhodné jsou ale pravidelné kontroly takového pacienta, případně jeho sledování specialistou (8).

Tab. 1. *Výběr z doporučení Evropské urologické společnosti pro léčbu karcinomu prostaty, s ohledem na případ našeho pacienta*

Doporučení Evropské urologické společnosti	Síla doporučení
Nenabízejte ADT v kombinaci s lokální terapií prostaty (radioterapi/operace) pacientům s vysoce objemovým onemocněním dle CHAARTED kritérií.	Silné
Nabídněte časnou systémovou léčbu pacientům s asymptomatickým M1.	Silné
Nenabízejte podání antagonistu androgenového receptoru v monoterapii u pacientů s M1 onemocněním.	Silné
Nabízejte ADT kombinovanou s abirateronacetátem plus prednisonem nebo apalutamidem, nebo enzalutamidem pacientům s onemocněním M1, kteří jsou dostatečně „fit" pro daný režim.	Silné

M1 – metastatické onemocnění, ADT – androgen deprivační terapie

Tab. 2. *Srovnání incidence kardiovaskulárních příhod u apalutamidu (studie SPARTAN) a abirateronu (studie LATITUDE)*

Incidence kardiovaskulárních příhod (8)		
Apalutamid (SPARTAN)	1 207 účastníků	Fibrilace síní 0,87 % apalutamid vs. 0,5 % placebo
		Srdeční selhání 0,37 % apalutamid vs. 0,0 % placebo
		Městnavé srdeční selhání 0,5 % apalutamid vs. 0,25 % placebo
Abirateron + prednison (LATITUDE)	1 209 účastníků	Fibrilace síní 0,34 % abirateron + prednison vs. 0,0 % placebo
		Srdeční selhání 0,5 % abirateron + prednison vs. 0,0 % placebo
		Hypertenze 38,36 % abirateron + prednison vs. 22,9 % placebo
		Infarkt myokardu 0,5 % abirateron + prednison vs. 0,0 % placebo

Tabulka upravena dle údajů Kakkat S, Pramanik P, Singh S, Singh AP, Sarkar C, Chakroborty D. Cardiovascular Complications in Patients with Prostate Cancer: Potential Molecular Connections. Int J Mol Sci. 2023 Apr 10;24(8)

Zvýšením kardiovaskulárního rizika pro apalutamid se zaobírala studie SPARTAN (multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III, apalutamid vs. placebo). Pro srovnání uvádím studii LATITUDE (randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III, abirateron vs. placebo).

Závěr

Kombinovaná terapie s apalutamidem přinesla u našeho pacienta vynikající výsledky. Pacient terapii toleruje dobře, bez kardiovaskulárních komplikací a s dobrou kvalitou života.

LITERATURA

1. Krejčí D, Mužík J, et al. Novotvary 2019–2021 ČR. Available from: https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf.
2. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. Endocr Rev. 2021 May 25.
3. Katolická J. Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty. Available from: https://www.mujpacient.cz/storage/fm/2023/%C4%8CERVEN/OR02-2023_Katolick%C3%A12%20(1).pdf.
4. Wu LX, Lei L, Zhu YC, et al. A prostate cancer patient with isolated lung metastases: a case report. Transl Cancer Res. 2020;9(3):2064-2068. doi: 10.21037/tcr.2020.01.19. PMID: 35117556; PMCID: PMC8798257.
5. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. J Clin Oncol. 2018;36(11):1080-1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
6. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(5):686-700. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.
7. Mottet Chair PN, et al. Guidlinese on proste cancer. Avaible from: https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment.
8. Wilk M, Waśko-Grabowska A, Szmit A. Cardiovascular complications of prostate cancer treatment. Frontiers in Pharmacology. 2020;11:555475.

Olaparib v léčbě metastatického karcinomu prostaty

Otakar Čapoun
Urologická klinika, VFN a 1. LF UK, Praha

Asi u čtvrtiny mužů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC) můžeme nalézt mutaci v některém z genů, které se účastní oprav DNA pomocí homologní rekombinace. Proteinovou skupinu poly-adenozindifosfát-ribózo-polymeráz (PARP) můžeme zablokovat pomocí tzv. PARP inhibitorů a opravy DNA tak neproběhnou. Prvním PARP inhibitorem, schváleným pro léčbu mCRPC progredujícího po léčbě abirateronem nebo enzalutamidem, je olaparib. Navíc v kombinaci s abirateronem jej můžeme použít již v první linii, kdy mCRPC progreduje na standardní hormonální léčbě.

Klíčová slova: PARP inhibitory, olaparib, kastračně rezistentní karcinom prostaty.

Olaparib for the treatment of metastatic prostate cancer

About a quarter of men with metastatic castration–resistant prostate cancer (mCRPC) have a mutation in one of the genes involved in DNA repair through homologous recombination. The protein group poly (ADP–ribose) polymerase (PARP) can be blocked using so–called PARP inhibitors and DNA repair will not be done. The first PARP inhibitor approved for the treatment of mCRPC progressing after treatment with abiraterone or enzalutamide is olaparib. In addition, in combination with abiraterone, we can use it already in the first line, when mCRPC progresses on standard hormonal treatment.

Key words: PARP inhibitors, olaparib, castration-resistant prostate cancer.

Úvod

Metastatický karcinom prostaty (KP) stále představuje potenciálně letální onemocnění. Pět let od diagnózy metastatického postižení přežívá přibližně 40 % mužů, zatímco u lokalizovaného nádoru se riziko úmrtí počítá na jednotky procent. Čtvrté klinické stadium, kam spadají i všichni pacienti s metastatickým KP, tvoří v posledních deseti letech asi 11–12 % všech nádorů prostaty. V absolutních číslech se jedná cca o 900 mužů ročně, kteří přicházejí s diagnózou primárně pokročilého KP. Navíc tento počet v posledních letech nijak neklesá, věřme tedy, že nepříznivý stav změní již probíhající skríninkový program časného záchytu KP (1). Přibližně 25 % mužů s metastatickým kastračně rezistentním KP (metastatic castration – resistant prostate cancer – mCRPC) má mutaci v genech BRCA1/2 nebo v dalších genech, které se účastní opravy DNA pomocí homologní rekombinace (homologous recombination repair – HRR). Inhibitory poly-adenozindifosfát-ribózo-polymerázy (PARP), tzv. PARP inhibitory, blokují tyto opravy a začínají se již uplatňovat v léčbě mCRPC. V přehledném článku budeme referovat o výsledcích studií s prvním PARP inhibitorem, který má indikaci k léčbě mCRPC již uvedenou v Souhrnu údajů o přípravku – olaparibem.

Genetické podklady karcinomu prostaty

Věk a genetická zátěž představují dva jediné jasně potvrzené rizikové faktory pro diagnózu KP.

Podle doporučení Evropské urologické asociace (EAU) se za dědičnou formu KP

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:
Consultation: Janssen, Astellas, Bayer, Ferring, Accord, AstraZeneca.
Lecturer: Ferring, Janssen, Astellas, Ipsen, Bayer.
Investigator in clinical trials: Janssen, Bayer, Exelixis, Ipsen.

Funding/Support:
Supported by MH CZ – DRO-VFN64165.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(3):174-179**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.032**
Článek přijat redakcí: 4. 3. 2024
Článek přijat k tisku: 15. 3. 2024

doc. MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU
otakar.capoun@vfn.cz

považuje výskyt tří nádorů v jedné rodině, u tří za sebou následujících generací nebo u dvou a více mužů s diagnózou KP před 55 lety věku (2). Genomická nestabilita je jedním z charakteristických znaků nádorového procesu a je běžně způsobena defektními cestami pro opravy poškozené DNA, včetně mutací v genech účastnících se v opravách pomocí homologní rekombinace (homologous recombination repair – HRR). Prevalence zárodečných mutací u pacientů s mCRPC dosahuje 12 % a somatických dokonce 20–25 %, na rozdíl od lokalizovaného KP, kde dosahuje 3,5 %, respektive 8 %. Nejčastěji detekovanou mutací v HRR genech je u mCRPC BRCA2 (44 %), ATM (13 %), CHEK2 (12 %) a BRCA1 (7 %). Je nutné zmínit, že pacienti s mutacemi mají obecně agresivnější onemocnění s horší prognózou a kratším přežitím (3). Proto by alespoň pacienti s KP měli být již v době diagnózy metastatického postižení, nejpozději však při vstupu do kastračně rezistentní fáze, geneticky testováni. Podle Modré knihy z roku 2023 jsou indikace pro genetické vyšetření: a) ≥ 2 případy KP prostaty u blízkých příbuzných, alespoň u jednoho ve věku ≤ 55 let, b) ≥ 3 případy KP u blízkých příbuzných v jakémkoli věku, c) KP (Gleason ≥ 7 nebo primárně metastatický karcinom) a ≥ 1 případů karcinomu prostaty, prsu, ovaria nebo pankreatu u blízkých příbuzných. Doporučuje se multigenové testování obsahující minimálně BRCA1, BRCA2, HRR mutace (ATM, PALB2, CHEK2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, FANCL, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L) a MSI (HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2). Preferováno je testování z recentní biopsie, případně testování cirkulující nádorové DNA (4).

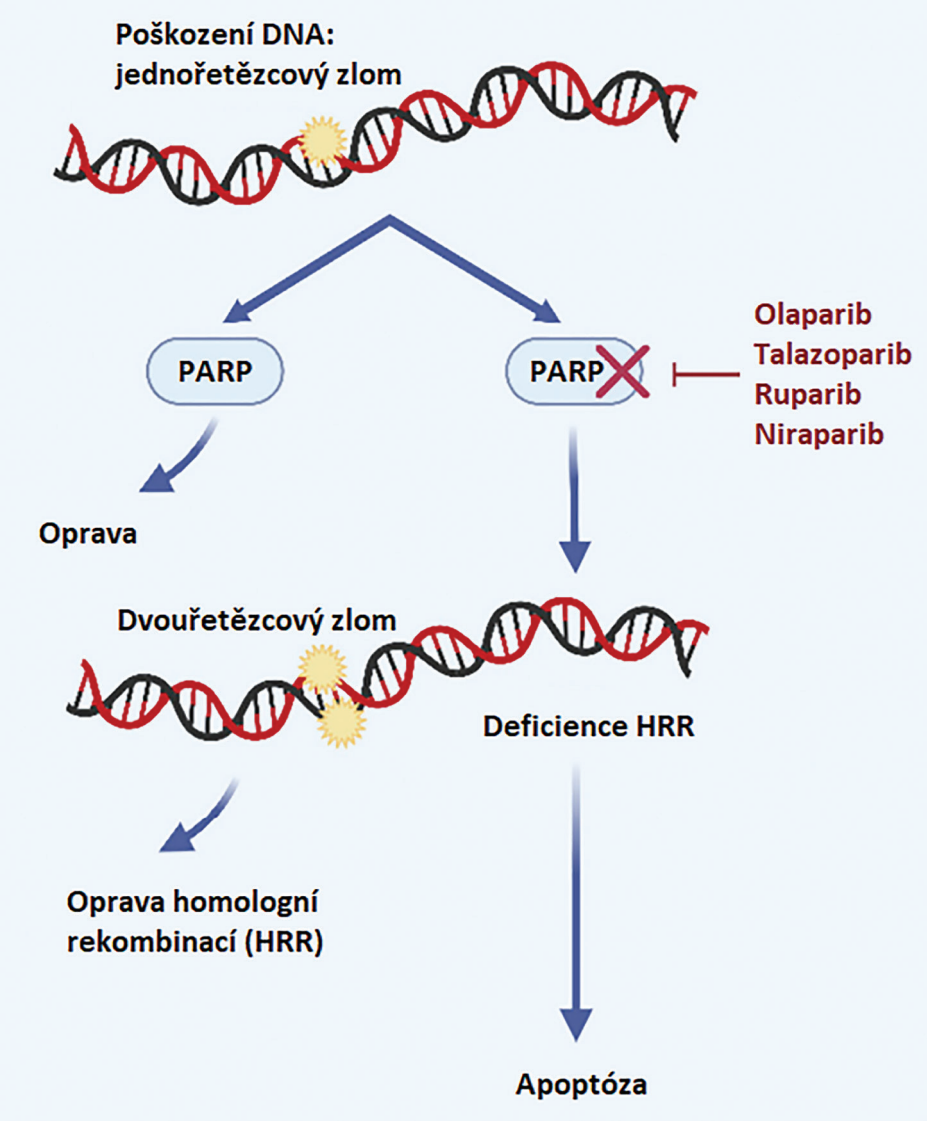
Mechanismus účinků PARP inhibitorů

Nukleární enzymy PARP představují skupinu bílkovin, které se účastní identifikace a buněčné odpovědi na zlomy v jednořetězcové DNA (single-strand DNA breaks), zatímco dvouřetězcové zlomy jsou opravené buď pomocí procesu HRR nebo nehomologním spojováním konců (non-homologous end joining – NHEJ). Inhibitory PARP jsou tzv. terčová léčiva, která inhibují mechanismus opravy DNA PARP a jsou letální pro nádory s HRR mutacemi. Neopravené jednořetězcové zlomy DNA, způsobené inhibicí PARP, tj. zachycením PARP v DNA stejným léčivem, a dále nahromadění dvouřetězcových zlomů, které jsou neefektivně opravovány procesem NHEJ, jsou hlavními příčinami úmrtí buňky s defektní cestou HRR, prokázanou u řady pacientů s mCRPC. Zejména BRCA1 a BRCA2, které působí na kaskádu PARP1 v jedné ze dvou hlavních cest pro opravu dvouřetězcových zlomů DNA, jsou klíčové pro udržení genomové integrity. Proto jsou buňky se zárodečnými nebo somatickými mutacemi BRCA1/2 vysoce zranitelné vůči inhibici PARP (3). Schéma účinku PARP inhibitorů uvádíme na obrázku 1.

Olaparib v léčbě CRPC

Nejvíce klinických dat a zkušeností máme s prvním preparátem v třídě PARP inhibitorů olaparibem. V prosinci 2014 byl olaparib schválen v USA úřadem Food and Drug Administration (FDA) pro léčbu pacientek s BRCA pozitivním karcinomem prsu po nejméně třech předchozích liniích chemoterapie. O čtyři roky později udělil FDA povolení pro léčbu ovariálního karcinomu stejného klinického průběhu. V současnosti má olaparib v ČR stanovenou úhradu pro udržovací léčbu pacientek s relabujícím nádorem vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem po nejméně dvou platinových režimech chemoterapie a pro specifickou skupinu pacientek s karcinomem prsu (5). V roce 2019 obdržel olaparib schválení FDA pro léčbu určitých pacientů s karcinomem pankreatu a konečně v roce 2020 první povolení pro léčbu mužů s mCRPC a HRR pozitivními mutacemi (HRRm) po předchozí léčbě enzalutamidem nebo abirateronem.

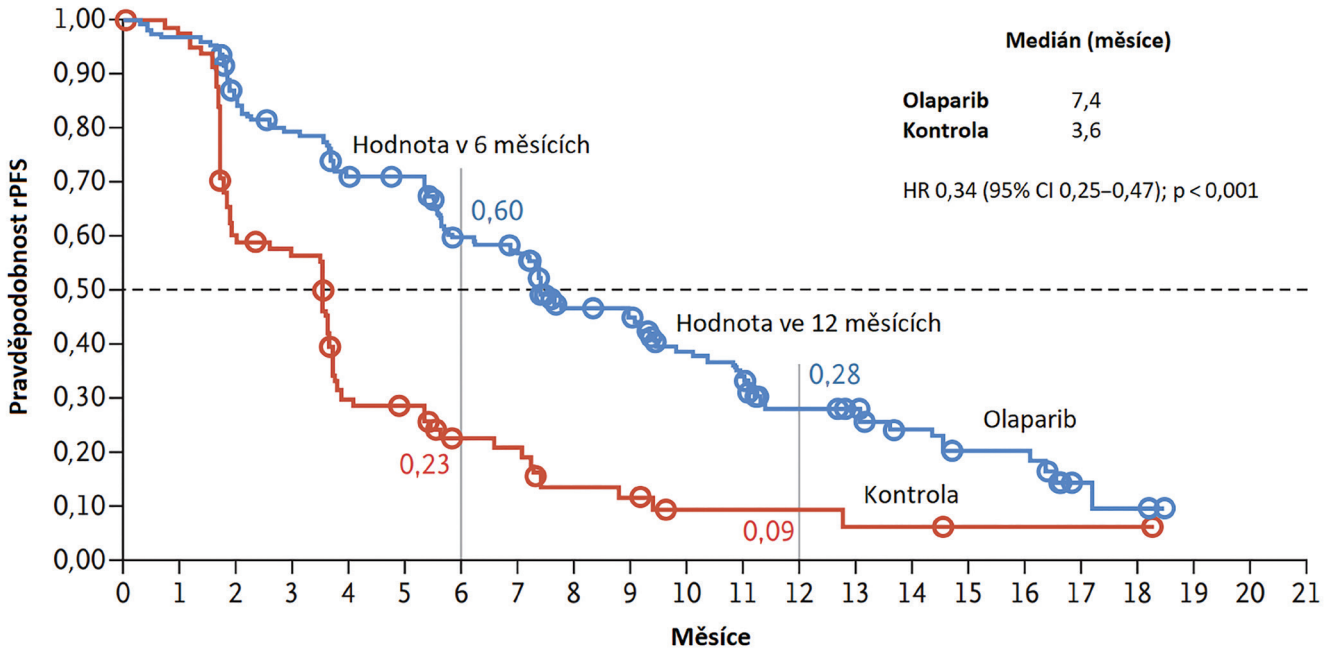
Obr. 1. *Mechanismus účinku PARP inhibitorů (upraveno podle 3)*



V květnu 2023 úřad umožňuje podat olaparib i pacientům s BRCA pozitivním mCRPC bez předchozí léčby.

V případě mCRPC se odvoláváme na výsledky dvou hlavních registračních studií fáze III. Studie PROfound zařadila pouze pacienty, kteří měli potvrzené mutace předem stanovených genů (6). Kohorta A (245 mužů) měla nejméně jednu změnu v BRCA1, BRCA2 nebo ATM bez ohledu na další výsledky genetické analýzy. V kohortě B (142 mužů) byli léčeni pacienti s nejméně jednou mutací v genech BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D a RAD54L. Všichni ve studii měli mCRPC progredující na léčbě buď abirateronem nebo enzalutamidem. Přechozí taxanová chemoterapie byla možná. Randomizace spočívala v rozdělení pacientů v poměru 2 : 1 k podání buď olaparibu 300 mg p. o. dvakrát denně nebo abirateronu/enzalutamidu podle volby lékaře. Všichni pokračovali ve standardní ADT. Primární cíl studie představovalo přežití bez progrese (radiographic progression – free survival – rPFS). Mezi sekundární cíle patřily objektivní radiografická odpověď, doba do progrese bolesti, celkové přežití (overall survival – OS), 50% snížení hladiny PSA, konverze v počtu cirkulujících nádorových buněk. Velmi zajímavý údaj z abstraktu článku nevyčteme. Z celkem 4 425 skrínovaných mužů mělo 4 047 nádorovou tkáň vhodnou pro sekvenování. Z nich pouze 2 792 (69 %) bylo úspěšně vyšetřeno a nakonec pouze 778 mužů (28 %) mělo pozitivní alespoň jednu požadovanou genovou alteraci. A z nich 387 (50 %) podstoupilo úspěšnou randomizaci. Tato celkem skrytá informace ukazuje, jak složitá může být cesta jednotlivého pacienta k léčbě olaparibem. Každopádně výsledky studie už jsou jednoznačně přesvědčivé. V kohortě A došlo k významnému prodloužení rPFS při léčbě olaparibem (medián 7,4 vs. 3,6 měsíců; poměr rizik [hazard ratio – HR] 0,34; 95% interval spolehlivosti [confidence interval – CI] 0,25–0,47; p < 0,001) (Obr. 2). Potvrzená objektivní odpověď byla také výrazně vyšší ve skupině s olaparibem (33 vs. 2 %, tj. 28 z 84 vs. 1 ze 43 mužů). Nepříliš častý pozitivní výsledek nastal i u OS. Průběžná analýza byla provedena při úmrtí celkem 93 mužů a medián OS opět dosáhl lepších výsledků ve větvi s olaparibem (medián 18,5 vs. 15,1 měsíců; HR 0,64; 95% CI 0,43–0,97; p = 0,02). Můžeme tedy potvrdit, že léčba olaparibem u mCRPC po předchozí aplikaci abirateronu nebo enzalutamidu u pacientů s mutacemi v BRCA1/2 nebo ATM vede k 66% snížení rizika radiografické progrese a 36% snížení rizika úmrtí z jakýchkoli příčin. Další analýza se věnovala celému souboru pacientů, zde došlo také k významnému prodloužení rPFS u olaparibu (medián 5,8 vs. 3,5 měsíců; HR 0,49; 95% CI 0,38–0,63); p < 0,001). Všechny sekundární cíle studie byly také splněny ve prospěch olaparibu. Analýza podskupin ukázala největší přínos olaparibu v prodloužení rPFS u pacientů s BRCA2 pozitivní mutací (HR 0,21; 95% CI 0,13–0,32). Tento přinejmenším diskutabilní výsledek se stal základem pro omezení indikace léčby olaparibem pouze pro pacienty s mutací BRCA1/2 a mCRPC progredujícím na předchozím preparátu ovlivňujícím androgenní receptor (androgen receptor pathway inhibitors – ARPI). Za nežádoucí účinky (NÚ) třetího stupně spojené častěji s olaparibem můžeme označit pouze anémii (21 vs. 5 %), výskyt ostatních NÚ byl v obou větvích srovnatelný (únava, nauzea, nechutenství, průjmy, bolest zad atd.). V roce 2020 byla publikována závěrečná práce, hodnotící OS po střední době sledování cca 18,5 měsíců pro obě skupiny (7). V kohortě A přežívali déle pacienti léčení olaparibem (medián 19,1 vs. 14,7 měsíců; HR 0,69; 95%

Obr. 2. *Přežití bez radiografické progrese v kohortě A ve studii PROfound (podle 6)*

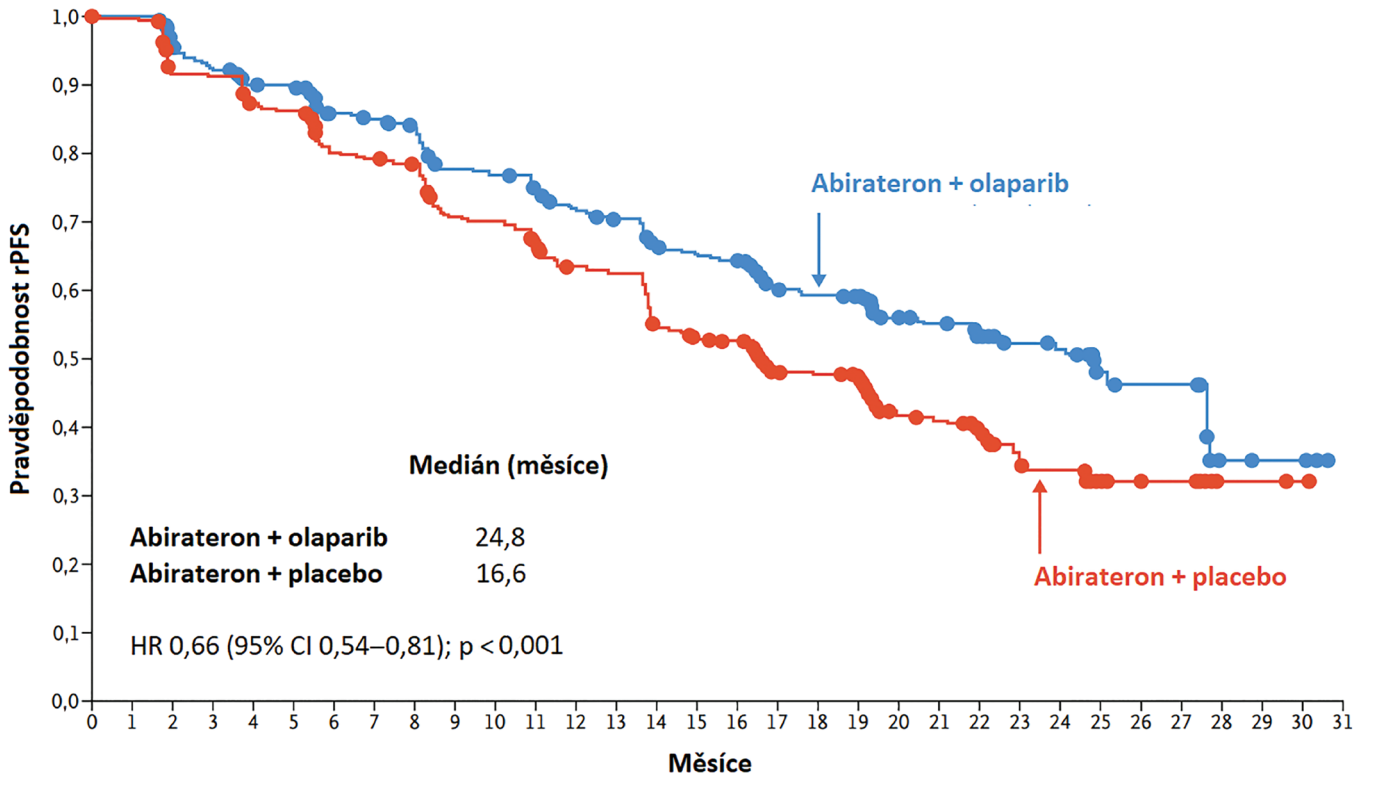


rPFS – přežití bez radiografické progrese, HR – poměr rizik, CI – interval spolehlivosti

CI 0,50–0,97; p = 0,02). V kohortě B nebylo přežití rozdílné (medián 14,1 vs. 11,5 měsíců; HR 0,96; 95% CI 0,63–1,49). Tato publikace tedy spíše potvrzuje indikační omezení pro použití olaparibu pouze u mužů s BRCA1/2 pozitivní mutací.

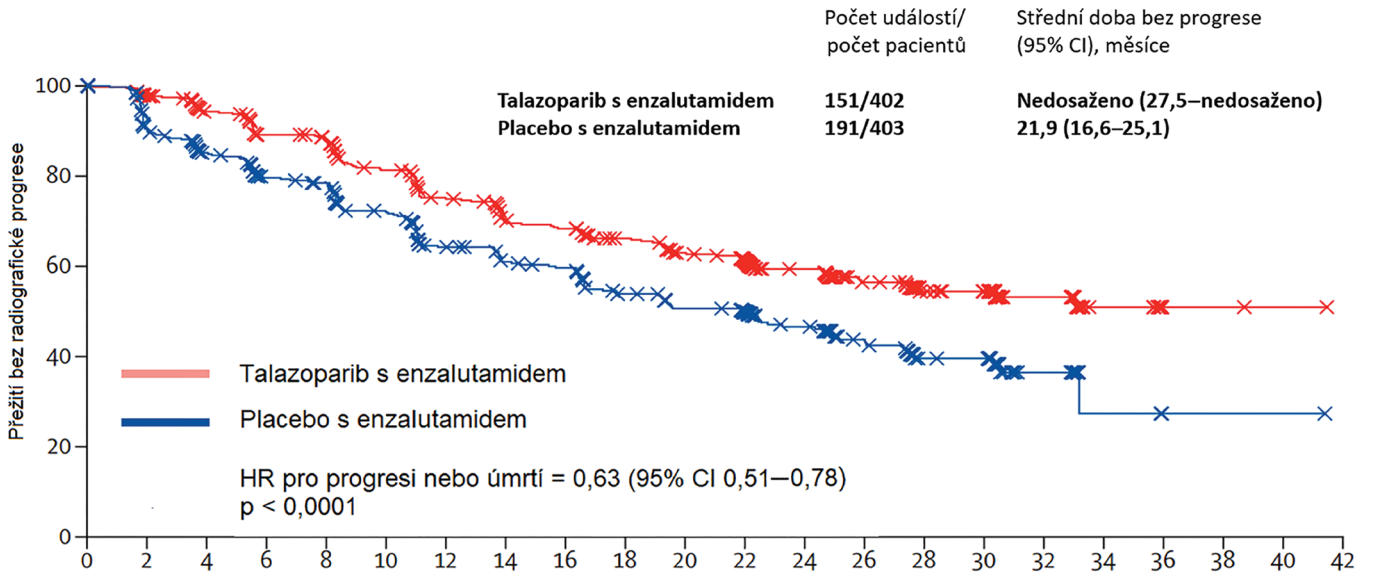
Studie PROpel se posunula o stadium blíže, zařadila pacienty s mCRPC bez předchozí léčby, tedy zde byl olaparib použit v první linii (8). Vycházela z „dvojkové" studie s olaparibem, abirateronem a docetaxelem, která u mužů s CRPC bez ohledu na stav HRR prokázala delší rPFS ve srovnání s abirateronem a placebem (HR 0,65; 95% CI 0,44–0,97; p = 0,034) (9). Studie PROpel tak umožnila podání docetaxelu v případě hormonálně senzitivního KP. Jednalo se o studii fáze III, dvojitě zaslepenou, kontrolovanou placebem. Vhodní muži byli randomizováni v poměru 1 : 1 v podání buď 1 000 mg abirateron acetátu (AA) p. o. denně v kombinaci s olaparibem 300 mg p. o. dvakrát denně nebo placebem. Všichni obdrželi 5 mg prednisonu nebo prednisolonu dvakrát denně a všichni měli standardní ADT. Primární cíl představoval investigátorem hodnocené rPFS nebo úmrtí z jakýchkoli příčin bez potvrzené progrese nádoru. Do studie vstoupili tzv. all-comers, zařazeni tak byli všichni muži bez ohledu na mutační stav. Ten se samozřejmě v rámci studie sledoval a tkáň nebo krev pro genetickou analýzu získali od 98 % pacientů. Mezi vyšetřované HRR geny výzkumníci zahrnuly ATM, BRCA1/2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D a RAD54L. Pacienty následně rozdělili do tří skupin: HRRm, non-HRRm, HRRm neznámé. Mezi hlavní sekundární cíle patřily OS, doba do následní terapie nebo úmrtí, doba do sekundární progrese nebo úmrtí a kvalita života podle dotazníku Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer (FACT-P). Celkem 399 mělo přiřazený olaparib s AA a 397 AA s placebem. Podle mutačního stavu byly stanoveny následující kohorty: HHRm 28,4 %, non-HRRm 69,3 % a HRRm neznámé 2,3 %. Střední doba rPFS byla v celé studii významně delší pro olaparib s AA (medián 24,8 vs. 16,6 měsíců; HR 0,66; 95% CI, 0,54–0,81; p < 0,001) (Obr. 3). V celé studii tak došlo ke snížení rizika progrese nebo úmrtí při léčbě olaparibem s AA o 34 %. Přežití bez progrese bylo také pozorováno napříč všemi předem určenými podskupinami pacientů. Z těch nevýznamnějších jmenujme zlepšení rPFS u non-HRRm, tedy u pacientů, u kterých nebyly žádné genové mutace potvrzeny (HR 0,76; 0,60–0,97). Kombinace olaparibu s AA tak snížila riziko progrese i u „mutačně" negativních pacientů o 24 %. Zůstává samozřejmě otevřené, nakolik se na tomto snížení rizika podílel samotný abirateron, protože zde se jedná o jednoznačně účinnou látku. Pro zodpovězení této otázky by musela být studie postavena na srovnání olaparib pouze vs. olaparib + AA vs. AA pouze. Ohledně sekundárních cílů nemohli autoři hodnotit OS pro malý počet událostí, nicméně větší počet pacientů v kontrolní větvi obdrželo další léčbu (132 vs. 173 mužů), změny v FACT-P nebyly statisticky významné (průměrné snížení -4,85 vs. -4,03 ve skupině olaparib vs. placebo; rozdíl -0,82; 95% CI–3,56–1,92). Ve studii PROpel ve srovnání se studií PROfound nebyly zjištěny žádné nové NÚ, anémie třetího stupně ve studijní větvi opět překonala kontrolní skupinu (15,1 vs. 3,3 %).

Obr. 3. *Přežití bez radiografické progrese ve studii PROpel (podle 8)*



rPFS – přežití bez radiografické progrese, HR – poměr rizik, CI – interval spolehlivosti

Obr. 4. *Přežití bez radiografické progrese ve studii TALAPRO-2 (podle 11)*



HR – poměr rizik, CI – interval spolehlivosti

V roce 2024 je olaparib v ČR indikován v monoterapii pacientů s germinální a/nebo somatickou mutací BRCA1/2 mCRPC, u kterých došlo k progresi po předchozí léčbě zahrnující nový hormonální léčivý přípravek (není přesně specifikováno, nicméně bude se jednat nejspíše o AA nebo enzalutamid). Dále v kombinaci s AA v léčbě pacientů s mCRPC, u nichž není klinicky indikována chemoterapie (tj. první linie) (10). Úhrada zatím stanovená není, žádost na paragraf 16 ale již např. na Onkologické klinice VFN a 1. LF UK Praha byla v několika případech úspěšně podána.

Další PARP inhibitory v léčbě CRPC

Výsledky klinických studií fáze III máme k dispozici také u několika dalších preparátů. Ve studii TALAPRO-2 byli pacienti s mCRPC randomizováni k podání talazoparibu nebo placebu, všichni užívali enzalutamid (11). Ve skupině s talazoparibem došlo k 37% snížení rizika radiografické progrese ve srovnání s větví s placebem (HR 0,63; 95% CI 0,51–0,78); p < 0,0001). V současné době probíhá ještě studie TALAPRO-3, která zařazuje pacienty s metastatickým kastračně senzitivním KP. Primární cíl opět představuje rPFS (12). Podle Souhrnu údajů o přípravku (SPC) je talazoparib indikován v kombinaci s enzalutamidem k léčbě dospělých pacientů s mCRPC, u kterých chemoterapie není klinicky indikována (13). Studie MAGNITUDE testovala niraparib s AA vs. placebo s AA v první linii léčby mCRPC s HRR pozitivními mutacemi. Střední doba rPFS byla nejdelší v podskupině pacientů s mutací BRCA1/2 léčených niraparibem (medián 16,6 vs. 10,9 měsíců, HR 0,53; 95% CI 0,36–0,79; p = 0,001). Také v celé kohortě mužů užívajících niraparib došlo k významnému prodloužení rPFS (14). Rozdíl v rPFS byl v podskupině s BRCA1/2 mutacemi ještě výraznější při delší době sledování a ve druhé průběžné analýze studie (medián 19,5 vs. 10,9 měsíců; HR 0,55; 95% CI 0,39–0,78; p = 0,0007) (15). V současné době probíhá také studie AMPLITUDE, která testuje niraparib s AA proti placebu s AA u mužů s hormonálně senzitivním metastatickým KP (16). Také rucaparib byl testován ve studii fáze III (TRITON3) (17). Pacienti s ARPI předléčeným mCRPC obdrželi buď rucaparib 600 mg p. o. dvakrát denně nebo jinou léčbu dle volby lékaře (jiný ARPI nebo docetaxel). Všichni museli mít mutaci nejméně v jednom ze tří genů (BRCA1, BRCA2, ATM). Doba do radiografické progrese byla významně delší u pacientů s BRCA1/2 mutací léčených rucaparibem ve srovnání s volbou lékaře (medián 11,2 vs. 6,4 měsíců; HR 0,50; 95% CI 0,47–0,80; p < 0,001). Rucaparib je dále zkoumán ve studii CASPAR pro pacienty s mCRPC bez předchozí léčby a bez ohledu na mutační stav (18). Primární cíl představují rPFS a OS. Studie byla zahájena v roce 2020 s předpokládaným ukončením náboru v roce 2023. Výsledky zatím nejsou k dispozici.

Závěr

V léčbě pacientů s mCRPC získáváme díky PARP inhibitorům další účinnou zbraň. Jedná se první personalizovanou medicínu u KP, kdy největší profit z podání PARP inhibitorů mají muži s deficientní cestou opravy DNA pomocí homologní rekombinace. Olaparib již prokázal efekt v oddálení doby do progrese u pacientů s mCRPC, samostatně po předchozí progresi na abirateronu nebo enzalutamidu a ještě v kombinaci s abirateronem v první linii léčby mCRPC. Také talazoparib má již v SPC uvedenou indikaci pro léčbu mCRPC, zde v kombinaci s enzalutamidem. Jsou k dispozici také výsledky studií s niraparibem a rucaparibem, v ČR zatím bez možnosti podání u mCRPC.

LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [Internet]. Masarykova univerzita. Available from: z www.svod.cz. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861. [cited] 3.3.2024.
2. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM--ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2021;79(2):243-262.
3. Al-Akhras A, Hage Chehade C, Narang A, et al. PARP Inhibitors in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Unraveling the Therapeutic Landscape. Life (Basel). 2024;14(2):198.
4. Kolektiv autorů. Modrá kniha České onkologické společnosti [online]. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2023. ISBN: 978-80-86793-55-9. Available from: https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/. [cited 3. 3. 2024].
5. Lynparza. Ceny a úhrady. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0222935. [cited 2. 3. 2024].
6. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020;382(22):2091-2102.
7. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020;383(24):2345-2357.
8. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM Evid. 2022;1(9):1.
9. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo--controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018;19(7):975-986.
10. Lynparza: Souhrn údajů o přípravku. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_cs.pdf. [cited 2. 3. 2024].
11. Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo--controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;402(10398):291-303.
12. Agarwal N, Saad F, Azad AA, et al. TALAPRO-3 clinical trial protocol: phase III study of talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-sensitive prostate cancer. Future Oncol. 2023 Oct; 26.
13. Talzenna: Souhrn údajů o přípravku. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_cs.pdf. [cited 3. 3. 2024].
14. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2023;41(18):3339-3351.
15. Chi KN, Sandhu S, Smith MR, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. Ann Oncol. 2023;34(9):772-782.
16. Rathkopf DE, Chi KN, Olmos D. AMPLITUDE: A study of niraparib in combination with abiraterone acetate plus prednisone (AAP) versus AAP for the treatment of patients with deleterious germline or somatic homologous recombination repair (HRR) gene-altered metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). Journal of Clinical Oncology 2021 39:6_suppl, TPS176-TPS176.
17. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2023;388(8):719-732.
18. Rao A, Ryan CJ, VanderWeele DJ, et al. CASPAR (Alliance A031902): A randomized, phase III trial of enzalutamide (ENZ) with rucaparib (RUCA)/placebo (PBO) as a novel therapy in first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol. 2021;39:6 suppl, TPS181.

XXXIII. konference dětských hematologů a onkologů České a Slovenské republiky



24.–26. 10. 2024 / Olomouc

Pořadatel
Pracovní skupina dětské hematologie České pediatrické společnosti ČLS JEP

Prezident konference
prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.

Viceprezident konference
MUDr. Zbyněk Novák

Místo konání
Clarion Congress Hotel Olomouc

Organizační zajištění
Solen, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Registrační poplatky

Registrace	do 31. 8. 2024	do 30. 9. 2024	od 1. 10. 2024 a na místě
Lékař, VVOPZ (Vysokoškolsky vzdělaný odborný pracovník ve zdravotnictví ČR)	2 400 Kč	2 900 Kč	3 200 Kč
NLZP, Sekce podpůrných aktivit	1 500 Kč	2 000 Kč	2 300 Kč
Student LF	600 Kč	800 Kč	1 000 Kč

Pod záštitou
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC
Lékařská fakulta Univerzita Palackého v Olomouci

Důležité termíny
do **15. 7. 2024**
přihlášky k aktivní účasti

do **15. 8. 2024**
potvrzení o přijetí/nepřijetí a podobě aktivní účasti

do **31. 8. 2024**
registrace za zvýhodněný poplatek

do **30. 9. 2024**
registrace za navýšený poplatek

17. 10. 2024
uzávěrka registrace

Více informací a registrační formulář na
www.hema2024.cz

Stereotaktická radioterapie v léčbě karcinomu prostaty

Pavel Krupa
Klinika radiační onkologie, LF MU a MOÚ, Brno

Stereotaktická radioterapie karcinomu prostaty je relativně novou technikou léčby tohoto onemocnění. Uplatňuje se jako alternativa k běžně užívaným frakcionačním schématům v kurativních indikacích při ozařování celé prostaty a části semenných váčků a v paliativních při ozařování vzdálených metastáz. Zvláštní uplatnění nachází v léčbě oligometastatického onemocnění.

Klíčová slova: stereotaktická radioterapie, karcinom prostaty, oligometastatické onemocnění, SBRT, SABR.

Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer

Stereotactic radiotherapy of prostate cancer is a new technique for the treatment of this disease. It is used as an alternative to commonly used fractionation schemes in curative indications when irradiating the entire prostate and part of the seminal vesicles and in palliative cases when irradiating distant pathways. It is particularly useful in the treatment of oligometastatic disease.

Key words: stereotactic radiotherapy, prostate carcinoma, oligometastatic dissease, SBRT, SABR.

Úvod

Radioterapie se v léčbě karcinomu prostaty uplatňuje v různých indikacích. Tradičně se využívá kurativní radioterapie na oblast samotné prostaty, případně části semenných váčků. Od elektivního ozařování spádové lymfatické oblasti v případě vysokého rizika rekurence se upouští, byť jeho zvážení je stále doporučováno. Po radikální prostatektomii může být indikována adjuvantní nebo záchranná radioterapie na oblast lůžka prostaty. Ozáření vzdálených metastáz má také dlouhodobé místo v paliativní péči, zvláštní přístupem je pak léčba oligometastatického onemocnění.

Specifické radiobiologické vlastnosti karcinomu prostaty (nízká hodnota konstanty α/β v lineárně-kvadratickém (LQ) modelu) predikují zlepšení terapeutického poměru při použití jednotlivé dávky vyšší než 2 Gy, tedy hypofrakcionovaných schémat. Ta postupně nahrazují konvenční schémata v dávce 37–45× 1,8–2,0 Gy. Z těchto mírně hypofrakcionovaných schémat doporučuje skupina NCNN (NCNN Guidelines Version 3.2024, Prostate Cancer) dávky 20×3,0 Gy, 26×2,7 Gy, 28×2,5 Gy. Jako další standardní variantu uvádí toto doporučení ultrahypofrakcionací pomocí technik SBRT. Doporučené dávky jsou 4×9,5 Gy, 5×7,25–8 Gy nebo 7×6,1 Gy. Zde je řeč o kurativní radioterapii na oblast prostaty. V případě N1 onemocnění je doporučeno ozáření pánevních uzlin a prostaty s cíleným boostem na postižené uzliny takovou dávkou, aby byla splněna tolerance kritických orgánů. V případě ozáření lůžka prostaty v adjuvantní nebo záchranné indikaci uvádí jako standard konvenční frakcionaci (32–36×2,0 Gy), případně mírnou hypofrakcionaci v dávce 20×2,625 Gy. Zde lze tedy SBRT zvažovat přísně individuálně, její úloha zůstává předmětem klinických studií.

V případě vzdálených metastáz se mimo dále zmíněného oligometastatického onemocnění indikace a provedení SBRT neliší od jiných nádorových onemocnění.

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(3):180-183**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.033**
Článek přijat redakcí: 29. 11. 2023
Článek přijat k tisku: 23. 3. 2024

MUDr. Pavel Krupa, Ph.D.
krupa@mou.cz

Technika, obrazová navigace, fixace

K SBRT prostaty se využívají sofistikované techniky, které splňují požadavek na vysoký spád dávky do okolí, jako je VMAT (Volumetric Arc Therapy, volumetrická terapie kyvem), helikální tomoterapie, ozařování na robotickém rameni, metody protonové terapie a další.

Při plánování je prakticky nutná fúze simulačního CT snímku se snímkem MRI, které umožní přesné odlišení prostaty od okolních struktur. Úkolem následné obrazové navigace (IGRT, Image Guided RadioTherapy) je jednak nastavení pacienta a samotné prostaty do stejné polohy, jako na úvodním simulačním snímku, jednak kontrolovat náplň močového měchýře a konečníku a konečně identifikovat a kompenzovat případné pohyby, ke kterým dojde v průběhu samotného ozáření (intrafrakční pohyby). Zvláště u některých technik, jako je ozařování robotickým ramenem, se délka jednoho ozáření pohybuje v řádu desítek minut a významné intrafrakční pohyby jsou tak o to více pravděpodobné.

Často se používají tzv. fiducial markers, překládané jako referenční nebo navigační značky. Jedná se o několik zlatých válečků o rozměrech asi 1 × 3 mm, které se několik dní před plánováním RT zavedenou pod sonografickou kontrolou na předem daná místa v prostatě. Tato zlatá zrna jsou na RTG nebo CT snímku vysoce kontrastní, což umožňuje automatické vyhodnocování jejich polohy, a to i v průběhu samotného ozařování. První běžně užívanou metodou je pravidelné pořizování dvou navzájem kolmých RTG snímků pomocí zvlášť k tomu určených a kalibrovaných RTG přístrojů, umístěných v ozařovně. Získáme tak trojrozměrný model umístění zlatých zrn, a tedy i samotné prostaty v prostoru. Během ozařování jsou automaticky v pravidelných časových intervalech pořizovány a automaticky vyhodnocovány tyto snímky. Na jejich základě dochází ke korekci polohy cílového objemu pohybem ozařovacího stolu s pacientem. Tato metoda je běžná např. u přístrojů s robotickým ramenem.

Druhou nejčastěji používanou metodou je CBCT (Cone Beam CT). Jedná se o výpočetní tomografii s kónickým tvarem svazku. Na rozdíl od klasického CT zde nedochází k posunu pacienta, pořízení snímku trvá kolem 1 minuty (z bezpečnostních důvodů, neboť se pohybuje celá gantry lineárního urychlovače), snímek nedosahuje takového kvality jako klasické CT. Získaný obraz umožňuje dobré zhodnocení náplně močového měchýře a rekta, případně přítomnost plynu ve střevě a rizika průchodu tohoto plynu přes kritickou oblast. Po tomto zhodnocení lze již automaticky korigovat polohu samotné prostaty, opět nejlépe pomocí zlatých zrn. Sledování polohy markerů lze v průběhu samotného ozařování provádět buď opakováním CBCT, což však vzhledem k uvedené délce snímkování není ideální, nebo rychlým a opět automaticky vyhodnocovaným RTG snímkováním. V závislosti na použitém systému je pak poloha pacienta korigována automaticky nebo manuálně.

V zájmu maximální redukce intrafrakčních pohybů se využívají různé sofistikované techniky. Zatímco u klasické radioterapie vystačíme většinou s dietním opatřením a náplní močového měchýře s relativně vysokým stupněm tolerance, v případě SBRT se snažíme dosáhnout maximální reprodukovatelnosti těchto parametrů. Mnoho studií proto využívá endorektální balónek, který po nafouknutí zajišťuje konstantní náplň rekta, brání průniku střevního obsahu z vyšších etáží a fixuje prostatu na místě. Invazivní metodou je aplikace speciálního gelového materiálu do prostoru mezi prostatou a rektem. Cílem je zvýšit jejich vzdálenost, a tak snížit dávkové zatížení rekta. Po několika týdnech se gel vstřebává. Nevýhodou je invazivita a cena. V praxi užívanější metodou je užití klyzmatu. Zajištění konstantní náplně močového měchýře lze dosáhnout zavedením močového katétru, který současně vizualizuje močovou trubici.

Z uvedeného je patrné, že provedení SBRT prostaty je technicky výrazně náročnější než běžná radioterapie a mezinárodní doporučení se shodují, že je tato technika doporučena jen pro pracoviště disponující patřičným technickým a expertním zázemím.

SBRT v léčbě primárního lokalizovaného karcinomu prostaty

Nejlépe prozkoumanou oblastí použití SBRT jako alternativní techniky pro ozařování samotné prostaty případně v kombinaci se semennými váčky. Také pouze v této indikaci považují NCNN Guidelines následující schémata jako rovnocennou alternativu k ostatním frakcionačním režimům:

- 4 × 9,5 Gy
- 5 × 7,25–8,0 Gy
- 7 × 6,1 Gy
- 6 × 6,0 Gy

Z uvedeného je zřejmé, že režimy prováděné v méně, než pěti frakcích jsou stále považovány za experimentální.

Ideálním kandidátem k volbě SBRT je pacient s malým objemem prostaty, bez předchozích zákroků typu transuretrální resekce, bez zvýšené střevní plynatosti a bez dalších anatomických odchylek, jako je velká infrakce prostaty do močového měchýře, přítomnost kličky střeva v blízkosti cílového objemu a další. Uvedené však nemusí být přímou kontraindikací této metody, vše je předmětem individuálního posouzení, ať už na základě předem provedených zobrazovacích metod, nebo během plánování při posouzení radiačního zatížení okolních struktur.

Randomizované studie

HYPO-RT-PC (1, 2)

Tato skandinávská studie fáze III randomizovala 1 200 pacientů s karcinomem prostaty středního a vysokého rizika rekurence k aplikaci dávky 7 × 6,1 Gy, 3× týdně nebo 39 × 2,0 Gy, 5× týdně. Při mediánu sledování 5 let nebyl mezi rameny nalezen rozdíl v přežití bez progrese (84 %). Akutní toxicita stupně 2 a vyšší byla pro genitourinární systém (GU) nesignifikantně vyšší v SBRT rameni (28 % vs. 23 %, p = 0,057). Naopak signifikantní nárůst byl zjištěn po 1 roce sledování (6 % vs. 2 %, p = 0,0037), později však tento rozdíl vymizel a po 5 letech sledování činil shodně 5 % v obou ramenech.

Tato studie se od jiných odlišuje v mnoha zásadních parametrech. Především zahrnovala velký počet pacientů vysokého rizika rekurence, a naopak žádné nízkého rizika. U těchto pacientů však nebyla aplikována žádná hormonální léčba, což mohlo negativně ovlivnit hodnocení kontroly tumoru. Co se týká použité techniky, při plánování nebylo vyžadováno použití magnetické rezonance, do cílového objemu nebyly zahrnuty semenné váčky (doporučuje se 1–2 cm podle rizika), bezpečnostní lemy byly 7 mm (nyní běžně

užíváme 0–3 mm) a byla použita dnes již v této aplikaci obsolentní technika 3D CRT.

PACE-B

V této studii bylo randomizováno 874 pacientů nízkého (9,3 %) a středního rizika rekurence (90,7 %), bez hormonální léčby, medián doby sledování 73 měsíců. V rameni SBRT byla užita dávka 5 × 7,25 Gy, ve druhém rameni označovaném jako konvenční frakcionace (CRT), byla použita dávka buď 39 × 2,0 Gy nebo 20 × 3,1 Gy.

Z hlediska akutní toxicity nebyl zjištěn významný rozdíl mezi jednotlivými rameny (23 % vs. 27 % pro SBRT a CRT).

5leté přežití bez biochemického selhání bylo 94,6 % vs. 95,7 % pro CRT a SBRT.

Pozdní toxicita ≥ G2 byla pro GU systém 3,2 % a 5,5 % pro CRT a SBRT, p = 0,14. Pro GIT (gastrointestinální) systém byla pozdní toxicita ≥ G2 zaznamenána shodně u jednoho pacienta v každém rameni, p = 0,99). Studie považuje za prokázané, že SBRT je v tomto režimu non-inferiorní proti režimům konvenčním a doporučuje ji proto jako nový standard.

V této studii byla standardem technika CyberKnife nebo VMAT a sledování intrafrakčních pohybů.

Lehrer et al. (3)

Tato metaanalýza zahrnovala celkem 7 randomizovaných studií fáze III. Z celkového počtu 6 795 pacientů bylo 2 849 ozařováno konvenční frakcionací, 3 357 mírnou hypofrakcionace a 589 ultrahypofrakcionací (UHRT), což odpovídá SBRT v našem kontextu. Hlavním závěry této metaanalýzy jsou:

- UHRT poskytuje srovnatelné přežití bez nemoci pro konvenční i hypofrakcionovanou RT na úrovni 85 %
- Pozdní GI toxicita ≥ G2 je napříč modalitami kolem 12 %
- Pozdní GU toxicita ≥ G2 je napříč modalitami kolem 20 %

PROSINT (4)

Pro zajímavost zde uvádím jednu malou randomizovanou studii zkoumající proveditelnost ozáření v jedné jediné dávce. 30 pacientů s karcinomem prostaty středního rizika rekurence bylo rozděleno do ramene s dávkou 5 × 9,0 Gy a ramene s dávkou 1 × 24 Gy (SDRT, Single Dose Radiotherapy, radioterapie s jednou dávkou).

U 20 % pacientů v rameni SDRT byl zjištěn přechodný pokles v bodovém hodnocení dotazníku EPIC 26 a IPSS mezi 9–18 měsícem po léčbě, jinak nebyl zjištěn významný rozdíl v akutní ani pozdní toxicitě. Ke sledování intrafrakčních pohybů v reálném čase byl použit speciální radiolokační transpondér.

Metaanalýzy nerandomizovaných prospektivních studií

Jackson et al. (5)

Z celkového počtu 6116 pacientů bylo 45 % nízkého, 47 % středního a 8 % vysokého rizika rekurence. Biochemická kontrola byla vyhodnocena 96,7 % pro nízké riziko a 92,1 % pro střední riziko. Pro vysoké riziko rekurence není hodnota v této metaanalýze uvedena pro nedostatek relevantních vstupních dat.

Akutní genitourinární (GU) toxicita ≥ G3 byla zaznamenána u pouhých 0,5 % pacientů, G4 u žádného pacienta. Pro gastrointestinální (GI) toxicitu byl stupeň G3 zaznamenán u 0,06 % a G4 u 0,03 % pacientů, jedná se tedy o jednotky případů v tak velkém souboru. U pozdní toxicity dostáváme odhadovaná čísla pro GU toxicitu ≥ G3 2,0 % a pro GI toxicitu 1,1 %.

Pokud hodnotíme kvalitu života pomocí dotazníku EPIC-26 (6), došlo po 2 letech po léčbě k úpravě na výchozí hodnoty jak pro GI, tak pro GU skóre. Ani skóre týkající se sexuální oblasti nezaznamenalo v rámci 3 let po léčbě statisticky signifikantní odchylku.

Další metaanalýzy shrnuje tabulka 1.

Stereotaktická radioterapie u oligometastatického karcinomu prostaty

Donedávna bylo standardem léčit jakékoliv metastatické stadium karcinomu prostaty pomocí hormonální léčby nebo chemoterapie, případně doplněné o paliativní radioterapii na oblast problematické metastázy. V posledních letech bylo vyčleněno oligometastatické onemocnění jako fáze nemoci vyžadující samostatný přístup (8).

Zásluhu na to tom má především rozvoj zobrazovacích metod, kam patří především PSMA, cholin nebo NaF PET/CT (Pozitronová emisní tomografie/výpočení tomografie) a také celotělové MRI (Magnetic Resonance Imaging), zobrazení pomocí magnetické rezonance. Zvláště PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen, Membránový antigen specifický pro prostatu) PET CT vykazuje vysokou citlivost pro detekci metastatických ložisek při biochemické recidivě (8). Došlo tak k rozvoji nového přístupu označovaného jako MDT (metastasis-directed Therapy, terapie směřovaná na metastázy) (9). Mezi tyto přístupy patří také stereotaktická radioterapie, která představuje většinou ne-

Tab. 1. *Metaanalýzy nerandomizovaných prospektivních studií*
Dle: King et al. (7) Kishan et al. (3) Jackson et al. (5)

	King et al.	Kishan et al.	Jackson et al.
Počet subjektů (n)	1 100	2 142	6 116
Nízké riziko (LR)	58 %	55 %	45 %
Střední riziko (IR)	30 %	45 %	47 %
Vysoké riziko (HR)	11 %	–	8 %
Median follow up (měsíce)	36	83	39
Technika	CyberKnife	Cyberknife, LINAC	NA
Biochemická kontrola	5 let	7 let	
Sdružená	93 %		
LR	95 %	96 %	97 %
IR	84 %	90 %	92 %
HR	81 %		NA
Toxicita			
Akutní ≥ G3			
GEU		< 1 %	< 1 %
GIT		< 1 %	
Pozdní ≥ G3			
GEU			2 %
GIT			1 %

invazivní nebo minimálně invazivní metodu s velmi dobrou lokální kontrolou a přijatelnými nežádoucími účinky (10, 11). Cílem SBRT je v tomto případě nejen odstranění konkrétní metastázy, ale především prevence rozvoje dalších metastáz a oddálení rozvoje kastračně rezistentního stadia (12, 13).

V případě postižení lymfatických uzlin, ať už v rámci primárně regionálně pokročilého onemocnění nebo v rámci rekurence po primární RT nebo operaci se spíše doporučuje ozáření celé lymfatické oblasti se simultánním boostem na postižené uzliny (14).

Doporučení ohledně managementu oligometastatického karcinomu prostaty zaznamenává s přibývajícími kvalitními studiemi poměrně rychlý vývoj, a tak i role radioterapie se postupně upřesňuje. Případná indikace by tak měla být v rukou zkušeného multioborového týmu (15).

Další indikace

Stereotaktickou radioterapii lze individuálně zvažovat také v dalších případech, jako je recidiva po radikální prostatektomii nebo v rámci reiradiace v již ozářeném terénu. Podobně eskalace dávky na makroskopická ložiska zobrazená pomocí MR nebo PET.

Zde je vždy však nutné přísně individuální posouzení.

Hormonální léčba v kombinaci se SBRT

Využití kombinace androgendeprivační terapie (ADT) v kombinaci se stereotaktickou radioterapií je nadále předmětem debat. Dostupná data ukazují, že nezařazení ADT do léčebného schématu může vést ke zhoršení celkového onkologického výsledku.

Probíhající klinické studie PACE-C, SPA, SHIP 0804, a SHIP 36B by měly přinést cenné informace o indikaci a délce ADT v kombinaci se SBRT nebo brachyterpií.

Než budou tyto výsledky k dispozici, doporučuje se krátká (6měsíční) hormonální manipulace u nepříznivého středního rizika a dlouhá (alespoň 12měsíční) ADT u rizika vysokého (16).

Závěr

Stereotaktická radioterapie představuje v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty zajímavou alternativu k zatím běžně využívaným frakcionačním režimům. Dostupné studie ukazují srovnatelnou toxicitu i pravděpodobnost biochemické kontroly. Vyžaduje však zatím stále nadstandardní technické vybavení a vysokou zkušenost personálu s tímto typem léčby. Největší výzvou je především sledování intrafrakčních pohybů. Ozáření především kostních metastáz v rámci managementu oligometastatického nebo metastatického onemocnění nebývá již tolik technicky náročné, stále však vyžaduje odpovídající techniku a patřičnou zkušenost.

Role SBRT v adjuvantní a záchranné indikaci se zatím upřesňuje v rámci klinických studií a zatím nelze považovat za standard.

Lze očekávat, že s přibývajícími klinickými studiemi bude počet indikací narůstat a tato technika se bude v mnoha případech stávat standardem léčby.

LITERATURA

1. van As N, Tree A, Patel J, et al. 5-Year Outcomes from PACE B: An International Phase III Randomized Controlled Trial Comparing Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) vs. Conventionally Fractionated or Moderately Hypo Fractionated External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2023;117(4):e2-e3. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.08.027.
2. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. The Lancet. 2019;394. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6.
3. Kishan AU, Dang A, Katz AJ, et al. Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer. JAMA Netw Open. 2019;2(2):e188006-e188006. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.8006.
4. Greco C, Pares O, Pimentel N, et al. Safety and Efficacy of Virtual Prostatectomy With Single-Dose Radiotherapy in Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: Results From the PROSINT Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021;7(5):700-708. doi: 10.1001/JAMAONCOL.2021.0039.
5. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2019;104(4):778-789. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.03.051.
6. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, et al. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. Urology. 2000;56(6):899-905. doi: https://doi.org/10.1016/S0090-4295(00)00858-X.
7. King CR, Freeman D, Kaplan I, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. Radiotherapy and Oncology. 2013;109(2):217-221. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.030.
8. Marvaso G, Volpe S, Pepa M, et al. Oligorecurrent Prostate Cancer and Stereotactic Body Radiotherapy: Where Are We Now? A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. Eur Urol Open Sci. 2021;27:19-28. doi: https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.02.008.
9. Battaglia A, De Meerleer G, Tosco L, et al. Novel Insights into the Management of Oligometastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Review. Eur Urol Oncol. 2019;2(2):174-188. doi: https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.09.005.
10. Kneebone A, Hruby G, Ainsworth H, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Detected via Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography. Eur Urol Oncol. 2018;1(6):531-537. doi: https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.04.017.
11. Siva S, Bressel M, Murphy DG, et al. Stereotactic Abative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial. Eur Urol. 2018;74(4):455-462. doi: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.06.004.
12. Bowden P, See AW, Frydenberg M, et al. Fractionated stereotactic body radiotherapy for up to five prostate cancer oligometastases: Interim outcomes of a prospective clinical trial. Int J Cancer. 2020;146(1):161-168. doi: 10.1002/IJC.32509.
13. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol. 2018;36(5):446-453. doi: 10.1200/JCO.2017.75.4853.
14. Zilli T, Achard V, Dal Pra A, et al. Recommendations for radiation therapy in oligometastatic prostate cancer: An ESTRO-ACROP Delphi consensus. Radiotherapy and Oncology. 2022;176:199-207. doi: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.10.005.
15. Wolf F, Sedlmayer F, Aebersold D, et al. Ultrahypofractionation of localized prostate cancer: Statement from the DEGRO working group prostate cancer. Strahlentherapie Und Onkologie. 2021;197(2):89. doi: 10.1007/S00066-020-01723-8.
16. Gomez-Iturriaga A, Büchser D, Lopez-Campos F, et al. Enhancing Androgen Deprivation Therapy (ADT) integration in prostate cancer: Insights for Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) and brachytherapy modalities. Clin Transl Radiat Oncol. 2024;45:100733. doi: https://doi.org/10.1016/j.ctro.2024.100733.

Adjuvantní léčba renálního karcinomu – nové výsledky studie KEYNOTE-564

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

Asi u 25 % pacientů s renálním karcinomem (RCC) dochází k recidivě po radikálním odstranění nádoru. Po několika desetiletích neúspěšných klinických studií jsme se dočkali významného pokroku a nového standardu adjuvantní léčby pacientů s RCC a vyšším rizikem recidivy. Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie KEYNOTE-564 prokázala, že pembrolizumab podávaný po dobu 1 roku významně zlepšuje přežití bez rekurence i celkové přežití. Léčba je plně hrazená a je novým standardem v terapii RCC.

Klíčová slova: renální karcinom, adjuvantní léčba, pembrolizumab, celkové přežití.

Adjuvant therapy for renal cancer – update of KEYNOTE-564

Approximately 25% of patients with renal cell carcinoma (RCC) relapse after radical removal of the tumour. After several decades of unsuccessful clinical trials, significant progress has been achieved recently and a new standard of adjuvant treatment for patients with RCC and a higher risk of recurrence has been established. The randomized, double-blind KEYNOTE-564 trial demonstrated that pembrolizumab administered for 1 year after surgery significantly improved both recurrence-free and overall survival. The treatment is fully reimbursed and is the new standard in RCC therapy.

Key words: renal carcinoma, adjuvant treatment, pembrolizumab, overall survival.

Úvod

Karcinom ledvin (renal cell carcinoma, RCC) tvoří asi 2–3 % všech maligních nádorů v dospělosti. V roce 2021 byla incidence nádoru ledviny v České republice 28,88 na 100 tisíc obyvatel (3 033 případů) a mortalita 8,64 na 100 tisíc obyvatel (907 úmrtí). Incidence i mortalita v mezinárodním srovnání zůstávají velmi vysoké, i když za poslední desetiletí dochází k velmi mírnému poklesu obou parametrů (1).

Nejčastějším histologickým typem RCC je světlobuněčný karcinom (asi 75 % všech případů). V patogenezi sporadických RCC hraje významnou roli snížení exprese nebo funkce proteinů Von-Hippel Lindau (VHL), které jsou způsobeny inaktivačními mutacemi nebo hypermetylací jeho promotoru. Dysfunkce VHL se vyskytuje u 83 % všech případů RCC a 88 % případů světlobuněčného RCC. Světlobuněčný RCC je vysoce vaskularizovaný nádor, invazivně rostoucí a agresivně metastazující (2). Z důvodu relativně vysoké exprese neoantigenů patří RCC mezi vysoce imunogenní nádory, čehož úspěšně využíváme v léčbě metastatického onemocnění a nově i v rámci adjuvantní léčby. Tyto léčebné pokroky jsou však omezeny na nemocné se světlobuněčným RCC. U pacientů s nesvětlobuněčnou histologií není standardní léčba dobře definována a efekt imunoterapie je dosud sporný.

Lokalizovaný a lokálně pokročilý světlobuněčný RCC

Základem terapie RCC stadií I–III je operace. Pokud je to technicky možné, přednostně by měla být indikována nefron-šetřící (parciální) nefrektomie. Otevřené, laparoskopické či robotické operace mají podobné onkologické výsledky. Miniinvazivní přístupy (laparoskopický nebo robotický) mají nižší morbiditu

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(3):184-189**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.034**
Článek přijat redakcí: 28. 4. 2024
Článek přijat k tisku: 14. 5. 2024

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
tomas.buchler@fnmotol.cz

oproti otevřenému přístupu a měly by být preferovány. U malých nádorů (do 3 cm) u pacientů s kratší předpokládanou dobou života je možné sledování nebo invazivní radiologický zákrok (například radiofrekvenční ablace). I v případě metastatického onemocnění má chirurgie důležité místo a u pacientů by se měla zvažovat resekce metastáz. Dalším postupem zlepšujícím vyhlídky pacientů s metastatickým RCC je cytoredukční nefrektomie (3–5).

Až 50 % nemocných je u nás diagnostikována ve stadiu I, na opačném konci pomyslného spektra je 20 % pacientů již s metastázami v době prvního záchytu onemocnění. U přibližně 25–30 % pacientů operovaných pro lokalizované nebo lokálně pokročilé onemocnění je generalizace zjištěna metachronně, tedy až později po radikálním odstranění primárního nádoru.

Prognóza pacientů s renálním karcinomem po nefrektomii záleží především na klinickém stadiu onemocnění a dalších parametrech, jako jsou stupeň diferenciace (grade) nádoru a přítomnost symptomů onemocnění před operací. Základní stratifikační schéma pro odhad rizika po radikální nefrektomii je UCLA Integrated Staging System (UISS) (Tabulka 1). Adjuvantní léčba má za úkol snížit riziko recidivy. U RCC je již mnoho let zkoušena řada strategií adjuvantní léčby, v posledním desetiletí tyrozinkinázové inhibitory a inhibitory mTOR a pak nejnověji inhibitory imunitních kontrolních bodů.

Tab. 1. *Stanovení míry rizika dle UISS pro pacienty bez uzlinových a vzdálených metastáz (N0 M0) (University of California Los Angeles Integrated Staging System)*

Riziková skupina	Prognostické skupiny	Grade dle Fuhrmanové	ECOG status	5leté nádorově spec. přežití (%)
Nízké riziko	1	1–2	0	91,1
Střední riziko	1	1–2	1 nebo více	80,4
	1	3–4	Jakýkoliv	
	2	Jakýkoliv	Jakýkoliv	
	3	1	Jakýkoliv	
	3	2–4	Jakýkoliv	
Vysoké riziko	3	2–4	1 nebo více	54,7
	4	Jakýkoliv	Jakýkoliv	

Adjuvantní léčba tyrozinkinázovými inhibitory a inhibitory mTOR

Nejnadějnější se zprvu jevila studie S-TRAC, kde byl adjuvantně podáván sunitinib. Do této prospektivní, randomizované, dvojitě zaslepené studie fáze 3 bylo zařazeno 615 pacientů v 99 centrech v 21 zemích včetně České republiky. Pacienti byli ve stadiu T3 nebo vyšším a/nebo s postižením regionálních lymfatických uzlin. Byla vyžadována histologie karcinomu z jasných buněk ledvin, žádná předchozí systémová léčba a výkonnostní stav ECOG 0–2 (6). První analýzy přežití prokázaly prodloužení doby do rekurence a na sklonku roku 2017 došlo v USA na základě těchto výsledků k registraci sunitinibu k adjuvantní terapii. Podle finální analýzy však celkové přežití nebylo prodlouženo – dochází tedy jen k odložení recidivy, nikoli jejímu zamezení, a to za cenu značných nákladů a toxicity.

V další studii fáze III ASSURE byly u pacientů se středně nebo vysoce rizikovým RCC po kompletní resekci testovány léky sunitinib versus sorafenib versus placebo. Léčba byla plánovaná na 1 rok. Medián doby do relapsu (disease-free survival, DFS) dosáhl 5,8 roku pro sunitinib, 6,1 roku pro sorafenib, 6,6 roku pro placebo. Tato studie je tudíž negativní, možná i vinou zařazení příliš velkého počtu pacientů se středním rizikem (7).

Ve studii fáze III PROTECT se hodnotila účinnost a bezpečnost pazopanibu ve srovnání s placebem u pacientů s lokálně pokročilým RCC s vysokým rizikem po nefrektomii. Zařazeno bylo 1 538 pacientů, studiová léčba probíhala (podobně jako ve studiích ASSURE a S-TRAC) 1 rok. Problémem této studie bylo, že během jejího provádění došlo ke snížení dávky pazopanibu z 800 mg na 600 mg denně ve snaze snížit nežádoucí účinky. Tímto manévrem se však, zdá se, také zlikvidoval původní potenciál prokázat prodloužení přežití (8).

Studie EVEREST, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze 3, hodnotila účinnost adjuvantního everolimu po resekci renálního karcinomu. Studie zahrnovala pacienty se středně vysokým až velmi vysokým rizikem recidivy a zahrnovala 1 545 účastníků, kteří dostávali buď 10 mg perorálního everolimu denně, nebo placebo po dobu 54 týdnů po nefrektomii. Po mediánu sledování 76 měsíců everolimus významně neprodloužil přežití bez recidivy ve srovnání s placebem, přičemž 5letá míra přežití bez recidivy byla 67 % u everolimu oproti 63 % u placeba. Výsledky, zejména ve skupině s velmi vysokým rizikem, naznačovaly určitý přínos (HR 0,79; p = 0,022), ale celkově nepodpořily adjuvantní everolimus u pacientů s karcinomem ledviny. Nežádoucí účinky vysokého stupně byly výrazně častější ve skupině s everolimem a postihovaly 46 % léčených (9).

Imunoterapie

Studie IMmotion010 zkoumala účinnost adjuvantního atezolizumabu oproti placebu v prevenci recidivy u pacientů s RCC po resekci. Bylo zařazeno 778 pacientů, medián přežití bez onemocnění byl (DFS) 57,2 měsíce u atezolizumabu a 49,5 měsíce u placeba s poměrem rizik 0,93 (p = 0,50), což ukazuje, že u atezolizumabu nedochází k významnému zlepšení. Bezpečnostní profil byl celkem příznivý, ale léčba tedy neprokázala očekávaný přínos v prevenci recidivy onemocnění (10).

Studie PROSPER (ECOG-ACRIN EA8143) fáze III porovnávala perioperační nivolumab proti observaci u pacientů s RCC podstupujících nefrektomii. Přes velké naděje na imunitní priming výsledky neprokázaly zlepšení přežití bez recidivy (RFS), přičemž obě ramena vykazovala podobné výsledky (HR: 0,97; P = 0,43). Studie nezaznamenala žádné významné rozdíly v celkovém přežití v době analýzy a u 20 % pacientů léčených nivolumabem se vyskytly závažné nežádoucí účinky. Studie dospěla k závěru, že perioperační nivolumab nepřináší výhodu v RFS (11).

Studie CheckMate 914 testovala kombinaci nivolumabu a ipilimumabu oproti placebu jako adjuvantní terapii pro lokalizovaný RCC po nefrektomii. Dvojitě zaslepená studie zahrnovala 816 pacientů a neprokázala žádný významný rozdíl v DFS mezi léčenou skupinou a skupinou s placebem. Medián DFS nebyl dosažen v léčené skupině a byl 50,7 měsíce ve skupině s placebem, s poměrem rizik 0,92 (p = 0,53). Podle očekávání se ve skupině s aktivní léčbou pozorovala vysoká míra nežádoucích účinků stupně 3–5, což vedlo k vysokému procentu přerušení léčby (32 %) (12).

Signifikantního výsledku bylo dosaženo až ve studii KEYNOTE-564, kde byl jako adjuvantní léčba použit pembrolizumab, protilátka proti PD-1.

Pembrolizumab: studie KEYNOTE-564

Tato dvojitě zaslepená, randomizovaná studie fáze III zahrnovala účastníky ve věku 18 let nebo starší s histologicky potvrzeným světlobuněčným RCC, který by mohl obsahovat sarkomatoidní rysy. Účastníci měli zvýšené riziko recidivy (Tabulka 2), výkonnostní stav ECOG 0 nebo 1. Nefrektomii a/nebo metastazektomii podstoupili ne více než 12 týdnů před randomizací. Účastníci navíc nesměli podstoupit žádnou předchozí systémovou terapii RCC.

Pacienti byli randomizováni tak, aby dostávali buď pembrolizumab 200 mg, nebo placebo intravenózně každé tři týdny po dobu nejméně 17 cyklů nebo do recidivy onemocnění, netolerovatelné toxicity nebo odvolání souhlasu. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez onemocnění (DFS), s celkovým přežitím (OS) a bezpečností jako sekundárními cílovými body.

Jako první byly publikovány výsledky prokazující zlepšení DFS jako primárního sledovaného parametru. DFS po 24 měsících byla 77,3 % pro pembrolizumab oproti 68,1 % pro placebo, s poměrem rizik (HR) pro recidivu nebo úmrtí 0,68 (95% IS 0,53–0,87, P = 0,002). Statisticky signifikantního benefitu bylo dosaženo ve všech relevantních podskupinách. Redukce rizika byla nejvyšší (až 72 %) ve skupině pacientů po radikální metastazektomii. U pacientů se sarkomatoidní příměsí v nádoru dosáhla redukce rizika recidivy až 46 % (13).

Na konferenci ASCO GU na konci ledna 2024 byly zveřejněny a nyní již i publikovány výsledky stran celkového přežití (OS). I když se nejednalo o hlavní sledovaný parametr studie, z klinického hlediska jde v kontextu adjuvance o významnější výsledek, než je zlepšení DFS. Po mediánu sledování 57 měsíců prokázal adjuvantní pembrolizumab statisticky významné a klinicky významné zlepšení celkového přežití oproti placebu u účastníků s RCC se zvýšeným rizikem recidivy po operaci. Mediánu OS nebylo dosaženo v žádné skupině, ale míra OS po 48 měsících byla 91,2 % pro pembrolizumab a 86,0 % pro placebo, s poměrem rizik 0,62 (95% IS 0,44–0,87, P = 0,0024) (Obr. 1) (14).

Tyto přínosy byly konzistentní napříč různými podskupinami, včetně pacientů s resekovanými metastázami bez známek onemocnění (M1 NED), expresí PD-L1 a přítomností nebo nepřítomností sarkomatoidních rysů. Bezpečnostní profily zůstaly v souladu s předchozími zjištěními, což podporuje použití adjuvantního pembrolizumabu jako standardní péče u vysoce rizikového RCC po nefrektomii.

Kromě efektu pembrolizumabu je pozoruhodné vynikající celkové přežití v obou ramenech studie, tedy i v rameni kontrolním. Svědčí to o zlepšujících se možnostech operační i systémové léčby RCC.

Úspěšná studie a následně registrace pembrolizumabu otevřela nové otázky, týkající se následné léčby, pokud je potřebná. Modrá kniha ČOS uvádí tři možné scénáře a doporučené postupy v těchto situacích (Obr. 2).

Závěr

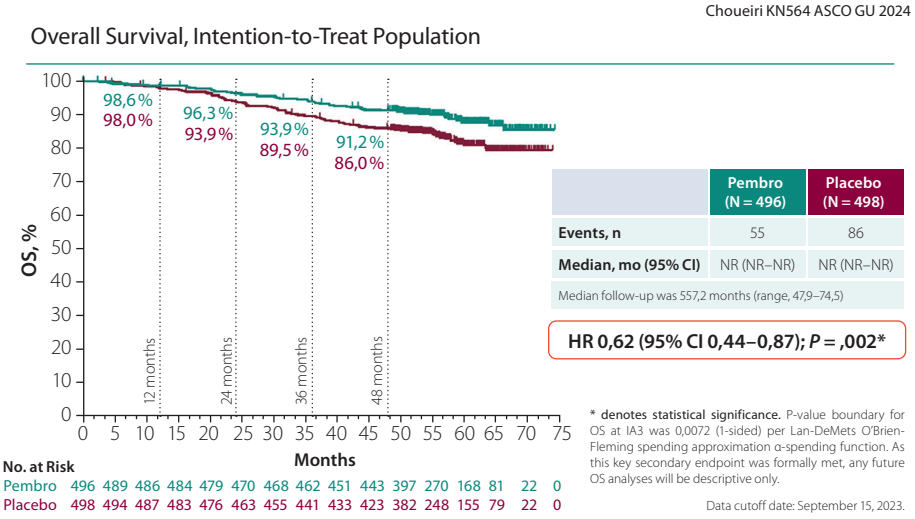
Pembrolizumab prokázal ve studii KEYNOTE-564 významný benefit jako adjuvantní léčba pacientů se světlobuněčným RCC a vyšším rizikem rekurence. Pembrolizumab podávaný po dobu 1 roku významně zlepšuje DFS a OS. KEYNOTE-564 je první studií fáze III, která prokázala zlepšení přežití u pacientů s RCC léčených adjuvantně.

Adjuvantní léčba pembrolizumabem je v České republice hrazena z veřejného zdravotního pojištění, přičemž úhradové podmínky se shodují se vstupními kritérii studie KEYNOTE-564.

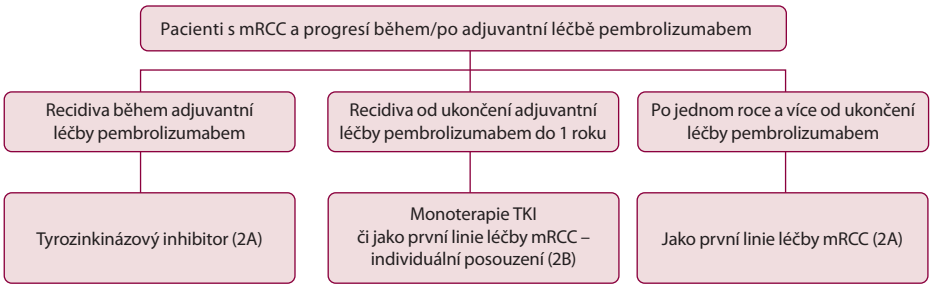
Tab. 2. *Indikace k adjuvantní léčbě pembrolizumabem*

Středně vysoké riziko		Vysoké riziko		M1, bez známek nádoru po metastazektomii
pT2	pT3	pT4	Jakékoli pT	Bez známek nemoci po metastazektomii ≤ 1 rok od nefrektomie
Stupeň diferenciace 4 nebo sarkomatoidní příměs	Jakýkoli stupeň diferenciace	Jakýkoli stupeň diferenciace	Jakýkoli stupeň diferenciace	
N0	N0	N0	N+	
M0	M0	M0	M0	

Obr. 1. *Výsledky – celkové přežití ve studii KEYNOTE-564*



Obr. 2. *Postup po progresi na adjuvantní léčbě RCC*



Více zítřků pro Vaše pacienty s renálním karcinomem



KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

Úhrada od 1. 6. 2023[1]

Pembrolizumab je první a jediná imunoterapie schválená k adjuvantní léčbě RCC[2,*]

KEYTRUDA (pembrolizumab) + KISPLYX® (lenvatinib) capsules

Úhrada od 1. 9. 2023[3]

Pembrolizumab je v kombinaci s lenvatinibem indikován v první linii k léčbě pokročilého renálního karcinomu[2]

* Jediná imunoonkologická léčba schválená od ledna 2022.

Přípravek KEYTRUDA® je v monoterapii indikován k adjuvantní léčbě dospělých s renálním karcinomem se zvýšeným rizikem rekurence po nefrektomii, nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí.

Reference:
1. Rozhodnutí o úhradě přípravku KEYTRUDA®, Sp. zn.: SUKLS211710/2022.
2. SPC přípravku KEYTRUDA® na www.sukl.cz.
3. Rozhodnutí o úhradě LP Kisplyx®, Sp. zn.: SUKLS114185/2022.

MSD ONCOLOGY

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát histidin-hydrochloridu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci; *3. v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii v adjuvantní léčbě u resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s vysokým rizikem recidivy u dospělých; 4. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platiny; 5. v monoterapii v první linii u metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 se skóre nádorového podílu (TPS) ≥ 50 % bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 6. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 7. v kombinaci s karboplatinou a (nab)paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 8. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 1 %, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 9. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 10. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 11. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10; 12. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1; 13. v monoterapii u recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 50 % a kteří progredují při chemoterapii obsahující platinu nebo po ní; 14. v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC) u dospělých; 15. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 16. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem rekurence po nefrektomii nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 17. Nádory MSI-H/dMMR. *Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělé s MSI-H nebo dMMR CRC*: - v první linii metastazujícího CRC, - po předchozí kombinované léčbě založené na fluorpyrimidinu u neresekovatelného nebo metastazujícího CRC; *Nádory kromě CRC, v monoterapii u následujících MSI-H nebo dMMR nádorů u dospělých s*: - pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, - neresekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 18. v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny a fluorpyrimidinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PDL1 s CPS ≥ 10; 19. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě u dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triplenegativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 20. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního neresekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PDL1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 21. v kombinaci s lenvatinibem u pokročilého nebo rekurentního endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby terapií obsahující platinu v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii; 22. v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1; 23. v kombinaci s trastuzumabem, fluorpyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-pozitivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1; 24. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluorpyrimidin a platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-negativního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1; 25. v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu žlučových cest u dospělých. **Dávkování a způsob podání**: Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u pediatrických pacientů ve věku od 3 let výše s cHL nebo pacientů od 12 let výše s melanomem je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (bw - *bodyweight*) (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny. Dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progrese nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienty s počátečními známkami progrese nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progrese nepotvrdí. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dávkování přípravků v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. ***Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:*** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakékoli imunitně zprostředkované nežádoucí toxicitě stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substitucí. Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepší na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): infekce močových cest, anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolest, myozitida, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST, lipázy a kreatininu v krvi; Časté (≥ 1/100 až < 1/10): pneumonie, leukopenie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalcemie, hyponatremie, závrať, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, pankreatitida, gastritida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, artritida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilirubinu a amylázy v krvi. Udána vždy nejvyšší frekvence výskytu. Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících imunitně zprostředkovaných nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v tabulce 1 SPC uvedeno jinak. Podrobnější informace o výskytu a úpravách dávky při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem či lenvatinibem viz SPC přípravků. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** Jedna 10ml injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 25. 3. 2024. RCN 000026586-CZ; 000026601-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,5,6,7,10,12,15,16,17-pouze MSI-H/DMMR metastazující CRC v 1. linii,19,20,21,22) více na www.sukl.cz.

*Věnujte, prosím, pozornost změnám v informaci o léčivém přípravku.

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku, který naleznete na stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://ema.europa.eu/ nebo u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5 - Česká republika, Tel.: +420 233 010 111, dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

MSD ONCOLOGY

Copyright © 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA a přidružené společnosti. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika, IČ: 028462564
Tel.: +420 277 050 000, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.MSD.cz
CZ-RCC-00054 (1.0), květen 2024

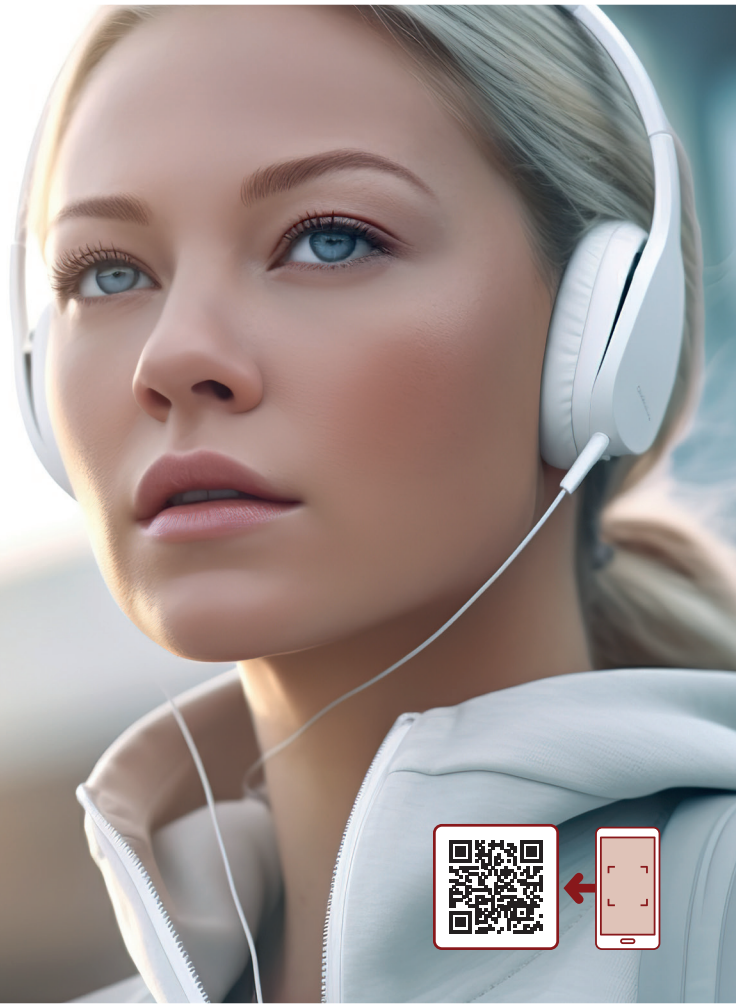
LITERATURA

1. Dusek L, Muzik J, Kubasek M, et al. Epidemiology of Malignant Tumours in the Czech Republic [Internet]. Brno: Masaryk University; 2005 [cited 2023 May 3]. Available from: www.svod.cz.
2. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Prim. 2017;3:17009.
3. Chowdhury N, Drake CG. Kidney Cancer: An Overview of Current Therapeutic Approaches. Urol Clin North Am. 2020;47(4):419-431.
4. Larcher A, Fallara G, Rosiello G, et al. Cytoreductive Nephrectomy in Metastatic Patients with Signs or Symptoms: Implications for Renal Cell Carcinoma Guidelines. Eur Urol. 2020;78(3):321-326.
5. Poprach A, Holanek M, Chloupkova R, et al. Cytoreductive nephrectomy and overall survival of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy – data from the national renis registry. Cancers (Basel). 2020;12(10).
6. Escudier BJ, Rini BI, Martini J-F, et al. Phase III trial of adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma (RCC): Validation of the 16-gene Recurrence Score in stage III patients. J Clin Oncol [Internet]. 2017;35(15_suppl):4508. Available from: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4508.
7. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. JAMA Oncol. 2017;3(9):1249-1252.
8. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2017;35(35):3916-3923.
9. Ryan CW, Tangen CM, Heath EI, et al. Adjuvant everolimus after surgery for renal cell carcinoma (EVEREST): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2023;402(10407):1043-1051.
10. Pal SK, Uzzo R, Karam JA, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2022;400(10358):1103-1116.
11. Allaf ME, Kim SE, Master VA, et al. PROSPER: Phase III RandOmized Study Comparing PERioperative nivolumab versus observation in patients with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (ECOG-ACRIN EA8143). J Clin Oncol [Internet]. 2021;39(15_suppl):TPS4596–TPS4596. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS4596.
12. Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2023;401(10379):821-832.
13. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021;385(8):683-694.
14. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2024;390(15):1359-1371.

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

Asciminib v léčbě chronické myeloidní leukemie

Petra Bělohlávková
IV. interní hematologická klinika, FN a LF Hradec Králové

Pro první linii léčby chronické myeloidní leukemie chronické fáze (CML-CP) jsou schváleny čtyři tyrozinkinázové inhibitory (TKIs), imatinib, dasatinib, bosutinib a nilotinib. Klinické studie s druhou generací TKIs prokázaly významně hlubší a rychlejší dosažení léčebných odpovědí, ale neměly žádný dopad na prodloužení přežití, pravděpodobně kvůli dostupnosti účinných terapií pro rezistentní pacienty. Ve druhé, třetí linii léčby CML-CP je volba TKIs závislá na příčině selhání léčby (rezistence, intolerance preparátu), komorbiditách pacienta a individuálních léčebných cílech. Asciminib je alosterický inhibitor, který se váže na myristoylové místo proteinu BCR::ABL1 a jeho mechanismus účinku je tedy odlišný od ostatních TKIs. Asciminib je schválen pro léčbu dospělých pacientů s CML-CP, kteří byli již léčeni minimálně dvěma TKIs. Jeho výhodou kromě dobré účinnosti je i relativně nízká toxicita.

Klíčová slova: asciminib, chronická myeloidní leukemie, tyrozinkinázové inhibitory.

Asciminib in treating chronic myeloid leukaemia

Four tyrosine kinase inhibitors (TKIs), imatinib, dasatinib, bosutinib, and nilotinib, have been approved for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase (CML-CP). Clinical trials with second-generation TKIs demonstrated significantly deeper and faster therapeutic responses, but there was no impact on prolonging survival, probably due to the availability of effective treatments for resistant patients. In the second or third line of treatment of CML-CP, the choice of TKIs depends on the cause of treatment failure (resistance or intolerance to the drug), patient comorbidities, and individual therapeutic goals. Asciminib is an allosteric inhibitor that binds a myristoyl site of the BCR-ABL1 protein and its mechanism of action is thus different from that of other TKIs. Asciminib is approved for the treatment of adult patients with CML-CP who were previously treated with at least two TKIs. In addition to its good efficacy, it has the advantage of relatively low toxicity.

Key words: asciminib, chronic myeloid leukaemia, tyrosine kinase inhibitors.

Úvod

Prognózu pacientů s chronickou myeloidní leukemií v chronické fázi (CML-CP) dramaticky změnil objev tyrozinkinázových inhibitorů (TKIs). Prvním zástupcem této léčebné skupiny je imatinib (IMA), který byl v roce 2001 schválen do klinické praxe pro léčbu všech stadií CML. V dalších letech byly zavedeny do léčby CML TKIs druhé generace dasatinib (DASA), nilotinib (NILO) a bosutinib (BOSU) a tyto preparáty je možné rovněž použít jako léčbu první linie. Ponatinib (PONA) představuje zástupce třetí generace TKIs a je indikován pro pacienty refrakterní k předchozí léčbě nebo u pacientů s prokázanou mutací T315I.

V první linii je v běžné praxi stále nejčastěji používán imatinib, díky jeho dobré toleranci a přijatelné toxicitě i u starších pacientů, kteří představují velkou skupinu pacientů vzhledem k mediánu věku v době diagnózy CML. U pacientů mladších, kteří splňují kritéria vysokého rizika podle stanoveného prognostického skóre, je naopak vhodné již úvodem zahájení léčby preparáty druhé linie. Další cílovou skupinu pro léčbu preparáty druhé linie tvoří i mladé ženy, které by chtěly pláno-

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(3):190-192**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.035**
Článek přijat redakcí: 28. 4. 2024
Článek přijat k tisku: 13. 5. 2024

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

vat graviditu s přerušením léčby. Otázka volby vhodného TKIs v první linii je stále diskutována, neboť použití preparátů druhé generace dosud jednoznačně neprokázalo výhodu na celkové přežití pacientů, ale některé studie potvrdily snížení rizika progrese choroby.

Během léčby pacienta se může rozvinout intolerance či rezistence k léčbě, ať už primární nebo sekundární. Další linii léčby u pacientů volíme individuálně, podle komorbidit a mutací v ABL1 kinázové doméně, předchozí užité léčby a její toxicity. Mechanismus účinku všech výše uvedených TKIs je prostřednictvím inhibice ABL1 kinázové domény fúzního proteinu BCR::ABL1. Rozvoj rezistence TKI může souviset s mutacemi právě v ABL1 kinázové doméně, a proto se hledají nové léky, které využívají alternativní inhibiční vazebné místo.

Asciminib

Asciminib je první alosterický STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) inhibitor, který se specificky váže na myristoylovou kapsu v ABL1 a uzavírá ji do neaktivní konformace, čímž inhibuje patologickou aktivitu fúzního proteinu BCR::ABL1 a vede k autoinhibici kinázové aktivity. Asciminib (ASC) se rychle a kompletně vstřebává, maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 2–3 hodiny po perorálním podání bez ohledu na velikost dávky. Biologická dostupnost se odhaduje přibližně na 73 %. Biologickou dostupnost snižuje konzumace potravy, a to zejména s vysokým obsahem tuku. Asciminib je distribuován především do plazmy a z 97,3 % se váže na plazmatické proteiny. Primárně metabolizován je asciminib prostřednictvím cytochromu P450 CYP3A4. Vylučován je převážně stolicí (z 80 %) a v menší míře rovněž močí (asi 11 %). Při užití preparátu by se pacient nejméně 2 hodiny před a 1 hodinu po užití asciminibu měl vyhnout konzumaci potravy. Plazmatické koncentrace asciminibu mohou snižovat silné induktory CYP3A4, jako jsou rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, třezalka tečkovaná, grapefruit či grapefruitová šťáva. Opatrnosti je dále zapotřebí při souběžném podávání asciminibu a léčivých přípravků se známým rizikem vzniku arytmií typu „torsade de pointes“, jako jsou například chlorochin, klarithromycin, haloperidol, moxifloxacin.

Studie fáze I study (NCT02081378)

Poprvé byla bezpečnost a účinnost monoterapie asciminibem hodnocena v otevřené studii fáze I u pacientů s CML, kteří relabovali nebo byli refrakterní minimálně ke dvěma TKIs a u pacientů s mutací T315I léčených jedním nebo více TKIs. Do studie fáze I bylo zařazeno 141 pacientů s CP-CML a devět pacientů s AP-CML, kteří byli léčeni asciminibem v dávkách mezi 10 a 200 mg dvakrát denně nebo mezi 80 a 200 mg jednou se zvyšováním dávky. Ze 150 zařazených pacientů bylo 105 (70 %) léčeno alespoň 3 předchozími TKIs a 49 (32,7 %) bylo léčeno ponatinibem. Výstupem studie fáze I bylo doporučeno dávkování asciminibu 40 mg dvakrát denně. V době analýzy pokračovalo ve studijní léčbě 110 pacientů (73,3 %) s průměrnou dobou sledování 59 týdnů. Ze 113 pacientů s CP-CML bez přítomné mutace T315I dosáhlo kompletní hematologickou remisi (CHR) 91,9 %, kompletní cytogenetickou odpověď (CCyR) 54,4 % pacientů a 36,1 % pacientů dosáhlo velkou molekulární odpověď (MMR). Z 28 pacientů s CP-CML a přítomnou T315I mutací dosáhlo CHR 87,5 % pacientů, CCyR 40,9 % pacientů a MMR 23,5 % pacientů. Z ne-hematologických nežádoucích účinků bylo nejčastěji pozorováno asymptomatické zvýšení hladin lipázy nebo amylázy (26,7 % a 12,7 %), vyrážka (23,3 %) a konstituční příznaky včetně únavy (29,3 %), bolesti hlavy (28 %) a artralgie (24 %). Z kardiovaskulární toxicity byla přítomna arteriální hypertenze (19,3 %). Trombocytopenie, anémie a neutropenie se objevily u 22 %, 11,3 % a 10,7 % pacientů.

I když ve studii fáze 1 monoterapie asciminibem prokázala trvalé a prohlubující se odpovědi, byla na stejné kohortě pacientů ještě sledována efektivita a toxicita kombinované léčby. K asciminibu byl přidán imatinib (25 pacientů), nilotinib (25 pacientů) nebo dasatinib (31 pacientů) v různých dávkovacích schématech. Pouze dva pacienti v rameni ASC + DAS měli vstupně mutaci T315I. Během studie z důvodu toxicity 3, 6 a 7 pacientů přerušilo léčbu IMA, NIL a DAS a pokračovalo v monoterapii ASC. Nežádoucí účinky ve smyslu arteriální okluzivní příhody (AOE) všech stupňů byly zaznamenány u 3 (12,0 %), 2 (7,7 %) a 3 (9,4 %) pacienti v ramenech ASC + IMA, ASC + NIL a ASC + DAS. Z důvodu toxicity se neobjevilo žádné úmrtí. Léčebná toxicita byla zpravidla dána přidaným TKIs a nebyly dosaženy maximální dávky těchto preparátů v kombinacích právě z důvodu nežádoucích účinků. Při hodnocení MMR v 96. týdnu léčby tuto odpověď dosáhlo 45,0 %; 31,8 % a 46,2 % pacientů v kohortách ASC + IMA, ASC + NIL a ASC + DAS. Medián dosažení této odpovědi byl ve skupinách srovnatelný, a to 21, 20 a 22 týdnů. Kombinovaná léčba je provázena vyšší toxicitou než monoterapie, avšak mohla by být léčebnou volbou pro skupinu velmi refrakterních pacientů.

Studie ASCEMBL

Studie ASCEMBL je otevřená randomizovaná studie fáze 3, která porovnává asciminib 40 mg dvakrát denně s bosutinibem 500 mg jednou denně u pacientů s CP-CML, kteří byli léčeni dvěma nebo více předchozími TKIs bez mutací T315I nebo V229L. Pacienti, kteří netolerovali poslední TKI, musí mít transkript BCR::ABL1 vyšší než 0,1 % při screeningu. Pacienti byli náhodně randomizováni v poměru 2 : 1 do ramene s ASC (N = 157) nebo do ramene s BOSU (N = 76). Celkem 51,9 % pacientů ve studii bylo léčeno třemi nebo více předchozími TKIs a důvody pro přerušení léčby zahrnovaly nedostatečnou účinnost (63,9 %) nebo intoleranci léčby (34,8 %). Primárním cílovým parametrem studie bylo dosažení MMR ve 24. týdnu, které byla prokázáno u 25,5 % pacientů ve větvi asciminib a u 13,2 % pacientů ve větvi bosutinib (p = 0,029). Máme již k dispozici data hodnocení odpovědi ve 156. týdnu, kdy MMR byla nadále vyšší u kohorty asciminib (33,8 %) vs. kohorta bosutinib (10,5 %). Podíl odpovědi BCR::ABL1 IS ≤ 1 % ve 156. týdnu byl u pacientů také ve prospěch léčby asciminibem (43,0 %) vs. bosutinibem (11,1 %).

Frekvence nežádoucích účinků byla 8,3 % u větve asciminibové vs. 27,6 % ve větvi bosutinibové. Nejčastější nežádoucí účinky byly následující: trombocytopenie 22,4 % vs. 9,2 %, neutropenie 18,6 % vs. 14,5 %, průjem 0 % vs. 10,5 % a zvýšená alaninaminotransferáza 0,6 % oproti 14,5 %. Většina nežádoucích účinků se objevila během prvních 6 měsíců léčby. Ve studii se objevila tři úmrtí, dvě úmrtí ve větvi s ASCI (ischemická cévní mozková příhoda a arteriální embolismus) a jedno úmrtí ve větvi s BOSU (septický šok). Výskyt AOE u pacientů léčených ASCI se při posledním hodnocení snížil ze 3,0

na 2,2 na 100 paciento-roků, což potvrzuje skutečnost, že během léčby asciminibem nedocházelo k dalšímu zvyšování výskytu AOE. Z 28 pacientů, kteří přerušili léčbu BOSU pro nedostatečnou účinnost, 25 zahájilo léčbu asciminibem a téměř všichni nemocní měli před změnou léčby BCR::ABL1 IS > 10 %. Ve 48. týdnu léčby 24 % těchto pacientů dosáhlo BCR::ABL1 IS ≤ 10 % a 8 % pacientů dosáhlo BCR::ABL1 IS ≤ 1 %. Po takřka 4letém sledování pacientů ve studii ASCEMBL bylo zjištěno, že léčba asciminibem je spojena s vyšší účinností a lepší bezpečností než léčba bosutinibem.

Studie ASC4FIRST a ASCEND

Studie ASC4FIRST je multicentrická, otevřená studie třetí fáze, která hodnotí bezpečnost a účinnost asciminibu u pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromosom pozitivní CML-CP. V této studii je porovnávána léčba asciminibem 80 mg jednou denně vs. zkoušejícím zvolený TKIs (imatinib, nilotinib, dasatinib nebo bosutinib) u 405 dospělých pacientů, randomizace pacientů byla 1 : 1 podle prognostického rizikového skóre. Nábor pacientů do této studie byl již ukončen. Primárním cílovým parametrem je dosažení MMR ve 48. týdnu, přičemž separátně se tento parametr hodnotil pro srovnání asciminibu s imatinibem. Studie má hlavní sekundární cíl, kterým je dosažení MMR v 96. týdnu. K ostatním cílům studie patří účinnost léčby, porovnání celkového přežití, přežití bez události a bez progrese, bezpečnost léčby a rovněž kvalita života.

Výsledky studie ještě nebyly oficiálně prezentovány, ale je již známo z primární analýzy studie, že asciminib splnil primární cílový parametr (jak ve srovnání se všemi TKIs, tak pouze s IMA) a ve 48. týdnu vykazoval vyšší míru MMR oproti standardní léčbě. Očekává se, že první výsledky budou prezentovány na kongresu Evropském hematologickém kongresu v červnu v Madridu. Studie ASC4FIRST stále probíhá a další analýza dat se bude zabývat již sledováním v délce 96 týdnů, kdy bude vyhodnocen klíčový sekundární cílový parametr (MMR v 96. týdnu) a další sekundární cílové parametry.

Další studii hodnotící asciminib v první linii léčby představuje studie ASCEND australských kolegů. Jedná se o prospektivní otevřenou studii fáze II, do které byli zařazeni nově diagnostikovaní nemocní s CML-CP. Pacienti zahájili léčbu s ASC 40 mg dvakrát denně a podle optimálních molekulárních cílů ELN byla nadále upravena jejich léčba. Pacienti s MMR po 12 měsících byli převedeni na 80 mg jednou denně, pacienti se selháním léčby (BCR::ABL1 > 10 % po 3 nebo 6 měsících; BCR::ABL1 > 1 % po 12 nebo 18 měsících) pokračovali v ASC s dalším TKIs podle preferencí lékaře. Pacienti se suboptimální odpovědí v daných časových období pokračovali v ASC, ale s dávkou 80 mg 2× denně. Nežádoucí účinky stupně 3/4 zahrnovaly neutropenii a trombocytopenii (6 % a 5 %), zvýšená lipáza/amyláza byla přítomna u 8 % pacientů, anémie u 2 % a infekce u 2 % pacientů. Ve studii byl zaznamenán pouze jeden výskyt cévní příhody (cévní mozková příhoda u staršího muže s dalšími chorobami). Patnáct pacientů přerušilo léčbu ASC, a to šest pacientů z důvodu léčebné toxicity, tři nemocní byli ztraceni ze sledování a u šesti pacientů se jednalo o rezistenci na léčbu. Během 3 měsíců léčby 48 % pacientů dosáhlo MMR a 11,9 % dosáhlo MR4. U pacientů léčených více než 12 měsíců, byla MMR dosažena u 62/75 (82,7 %) pacientů. ASCEND patří mezi první studie využívající asciminib v první linii, s vynikajícími výsledky časného dosažení molekulární odpovědi a nízkým výskytem transformace onemocnění.

Diskuze a závěr

Za posledních dvacet se s novými léčebnými možnostmi dramaticky zlepšily výsledky přežití pacientů s CML-CP. Je však udáváno, že až 30–50 % pacientů léčených IMA v první linii rozvine rezistenci/intoleranci na léčbu s nutností změny preparátu. U pacientů léčených druhou generací TKIs v první linii se tato nutnost změny léčby týká asi 30–40 % pacientů. Bohužel je známo, že 60–70 % pacientů během léčby ve druhé linii nedosáhne optimálních léčebných odpovědí. Z tohoto důvodu je stále nutné hledat účinnější možnosti terapie pro tuto rizikovou skupinu pacientů.

Asciminib v dosud provedených studiích prokázal výbornou účinnost a bezpečnost, a to i u výrazně předléčených pacientů. Na základě výsledků studie ASCEMBL byl asciminib schválen pro léčbu dospělých pacientů s CML-CP, kteří byli dříve léčeni nejméně dvěma TKIs. Cílem celé řady probíhajících studií je prokázat, zda bude potvrzena výhoda použití asciminibu v první linii a další studie se naopak zaměřují na využití asciminibu v kombinaci s ostatními TKIs pro léčbu velmi rezistentních CML-CP pacientů.

LITERATURA

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34:966-984.
2. Hehlmann R. The New ELN Recommendations for Treating CML. J Clin Med. 2020;16;9:3671.
3. Network NCC. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia. Online: NCCN; 2024
4. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs. imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia. 2016;30:1044-1054.
5. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. J. Clin. Oncol. 2016;34(20):2333-2340.
6. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. J Clin Oncol. 2018;36:231-237.
7. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood. 2018;132:393-404.
8. Schoepfer J, Jahnke W, Berellini G, et al. Discovery of asciminib (ABL001), an allosteric inhibitor of the tyrosine kinase activity of BCR-ABL1. J Med Chem. 2018;61:8120-8135.
9. Shanmuganathan N, Hughes TP. Asciminib for chronic myeloid leukaemia: Next questions. Br J Haematol. 2022;199:322-331.
10. Hochhaus A, Kim DW, Cortes J, et al. With up to 8 Years of Therapy, Asciminib (ASC) Monotherapy Demonstrated Continued Favorable Efficacy, Safety, and Tolerability in Patients (Pts) with Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP) without the T315I Mutation: Final Results from the Phase 1 X2101 Study. ASH 2023, abstrakt 450. Blood. 2023:(Supplement 1):450-450.
11. Cortes J, Lang F, Rea D, et al. Asciminib (ASC) in Combination with Imatinib (IMA), Nilotinib (NIL), or Dasatinib (DAS) May be a Potential Treatment (Tx) Option in Patients (Pts) with Philadelphia Chromosome–Positive Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase or Accelerated Phase (Ph+ CML-CP/AP): Final Results from the Asciminib Phase 1. ASH 2023, abstrakt 868. Blood; 2023:(Suppl. 1):6388.
12. 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;37(3):617-626.
13. Hochhaus A, Cortes J, Takahashi N, et al. ASC4START and ASC4FIRST: Two Ongoing Phase 3 Trials Investigating Asciminib Monotherapy As First-Line Therapy Versus Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. ASH 2023, abstrakt 868. Blood. 2023:(Supplement 1):6388.
14. Yeung DT, Shanmuganathan N, John Reynolds J, et al. Excellent Early and Major Molecular Responses Observed with Asciminib Treatment for CP-CML: Results from the ALLG CML13 Ascend-CML Study. ASH 2023, abstrakt 865. Blood. 2023:(Supplement1):865.

Současné terapeutické strategie léčby očního melanomu

Jindřich Kopecký[1], Ondřej Kubeček[1], Peter Priester[1], Iva Priester[1], Alžběta Hlodáková[2]
[1]Klinika onkologie a radioterapie, LF a FN Hradec Králové
[2]Onkologická klinika, FN Královské Vinohrady, Praha

Oční melanom je vzácný typ nádoru, který nejčastěji vzniká v uveálním traktu. S ohledem na absenci varovných symptomů je často diagnostikován v pokročilém stadiu, kdy stoupá riziko vzniku vzdálených metastáz. Ty se v průběhu onemocnění vyvinou asi u poloviny pacientů, nejčastěji v játrech. Přežití pacientů s metastatickým očním melanomem se pohybuje mezi 6 a 12 měsíci.
Následující článek shrnuje poznatky o nádorové patogenezi očního melanomu a podává základní přehled o terapeutických možnostech lokalizovaného i metastatického onemocnění a zamýšlí se nad potenciálními cíli pro budoucí léčebného využití.
Článek si neklade za cíl poskytnout vyčerpávající informace, ale slouží spíše jako průvodce, který by měl pomoci čtenářům zorientovat se v problematice a poskytnout jim podklady pro další vzdělávání.

Klíčová slova: oční melanom, uveální melanom, chemoterapie, cílená terapie, imunoterapie.

Current therapeutic strategies for the treatment of ocular melanoma

Ocular melanoma is a rare type of cancer. It usually arises in the uveal tract. Owing to a lack of warning symptoms, it is often diagnosed at an advanced stage with a substantial risk of metastatic spread. Approximately half of the patients develop metastases during the course of their disease, with the liver being the main site for metastasis. The survival rate for metastatic ocular melanoma remains poor, ranging between 6 and 12 months.
The following article summarizes the knowledge of the ocular melanoma pathogenesis and provides a basic overview of the therapeutic options for both localised and metastatic disease and suggests potential targets for future therapeutic use.
The aim of the article is not to provide exhaustive information, but rather serve as a guide to help the readers familiarize with this uncommon disease.

Key words: ocular melanoma, uveal melanoma, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy.

Úvod

Okulární melanom je typ nádoru, který se vyvíjí z pigmentových buněk spojivky a uveálního traktu oka. Ve srovnání s kožním melanomem je okulární melanom mnohem vzácnější a představuje asi 3–5 % všech melanomových lézí (1, 2). Okulární melanom může vzniknout v jedné ze tří vrstev oka: skléra, uvea a sítnice. Nejčastější lokalizací vzniku okulárního melanomu je uvea, přičemž naprostá většina těchto melanomů vzniká v části uvey zvané choroidea (90 %). Méně často okulární melanomy postihují řasnaté tělísko (6 %) a duhovku (4 %) (3). Vzácně se oční melanom může objevit také na spojivce (1).

Většina očních melanomů vzniká v částech, kde jsou obtížně detekovatelné. Okulární melanom také obvykle nezpůsobuje časné

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(3):193-200**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.036**
Článek přijat redakcí: 17. 3. 2024
Článek přijat k tisku: 14. 4. 2024

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.
kopeckyj@lfhk.cuni.cz

příznaky. Existence příznaků zpravidla již signalizuje pokročilé onemocnění. Tyto příznaky mohou mít různou formu od pouhé tmavé skvrny na duhovce nebo spojivce až po rozmazané nebo zkreslené vidění, výpadky zorného pole, skotomy v zorném poli, fotopsie a padání sazí.

Ačkoli je okulární melanom nejčastější primární nitrooční malignitou u dospělých (4), zůstává terapeutickou výzvou vzhledem ke svému vysokému metastatickému potenciálu a omezeným možnostem léčby. Přibližně u poloviny pacientů se v průběhu onemocnění vyvinou vzdálené metastázy a přežití pacientů se v tomto případě pohybuje mezi 6 a 12 měsíci (5). Následující článek podává přehled aktuálních léčebných možností primárního očního melanomu a poskytuje základní informace o možných léčebných strategiích.

Patogeneze a genetický podklad očního melanomu

Patogeneze okulárního melanomu je multifaktoriální a zahrnuje komplexní souhru genetických mutací, chromozomálních změn, epigenetických modifikací a faktorů mikroprostředí (6). Pochopení těchto drah poskytuje základ pro vývoj cílených terapií a personalizovaných léčebných přístupů pro pacienty s očním melanomem. Na rozdíl od kožního melanomu okulární melanom obvykle nevzniká v důsledku ultrafialového záření, což naznačuje jeho odlišnou patogenezi (4).

Mutace v genech *GNAQ* a *GNA11*, které jsou přítomny přibližně v 80 % případů, hrají zásadní roli v patogenezi uveálního melanomu. Tyto mutace vedou ke konstitutivní aktivaci proteinu Gq/11 a následně k aktivaci drah MAPK a YAP, které jsou klíčové pro buněčnou proliferaci a přežití (7). Aktivace těchto drah je považována za časnou událost v patogenezi okulárního melanomu. Mutace GNAQ/11 Q209L lze prokázat v jakémkoli stadiu očního melanomu (8). Mutace *GNA11* se však v metastatických ložiscích vyskytují častěji (57 %) než mutace *GNAQ* (22 %), což by mohlo naznačovat, že mutace *GNA11* je spojena s vyšším rizikem metastazování (7). Mutované proteiny Gα zprostředkovávají aktivaci dráhy PLCα/PKC a několika navazujících signálních drah, včetně drah RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR a Trio/Rho/Rac/YAP1 (9). Mutované proteiny Gα nebo navazující signální molekuly proto představují potenciální cíle pro terapii.

Další významná genetická změna u okulárního melanomu se týká genu *BAP1*. Inaktivace tohoto tumor supresorového genu je spojena s metastazujícím onemocněním. Mutace nebo ztráta *BAP1* vede k remodelaci chromatinu a deregulaci kontroly buněčného cyklu, což podporuje progresi nádoru a metastazování. Zajímavé je, že mutace *BAP1* se nacházejí převážně u metastazujících uveálních melanomů, což naznačuje spíše roli v průběhu progrese než samotného vzniku nádoru (10).

Kromě těchto mutací hrají v patogenezi uveálního melanomu klíčovou roli chromozomální změny. Monozomie 3 je nejčastější chromozomální abnormalitou a je spojena s horší prognózou a vysokým rizikem metastazování (11). Na progresi onemocnění se podílejí i další chromozomální abnormality, jako jsou zisk dlouhého raménka 8q a ztráty 1p, 6q a 8p (11, 12). Epigenetické modifikace, včetně metylace DNA a modifikace histonů, jsou stále více rozpoznávány v patogenezi uveálního melanomu. Tyto modifikace mohou vést k umlčení nádorových supresorových genů nebo k aktivaci onkogenů, což přispívá k rozvoji a progresi nádoru (13).

Mikroprostředí okulárního melanomu, včetně interakcí nádorových buněk s extracelulární matrix a imunitním systémem, také hraje roli v patogenezi a progresi onemocnění. Nádorové buňky mohou modulovat své mikroprostředí, aby podpořily přežití, růst a metastazování (14).

Výskyt okulárního melanomu stoupá s věkem a vrcholí v sedmé a osmé dekádě života (1). Na rozdíl od uveálního melanomu, jehož výskyt zůstává v posledních třech desetiletích stabilní, vykazuje melanom spojivek nárůst, zejména u bílých mužů starších 60 let (15). Existují určité faktory, které zvyšují riziko vzniku okulárního melanomu. V případě melanomu spojivek mezi ně patří dlouhodobá expozice UV záření, což neplatí s ohledem na imunitně privilegované prostředí pro uveální melanom (16, 17). Rizikovými faktory pro uveální melanom jsou pak světlá barva kůže a duhovky (18), existující uveální névy, přítomnost oční nebo okulodermální melanocytózy a neurofibromatózy (19), nebo i rasa (1).

Prognóza onemocnění vychází z přítomnosti výše jmenovaných genetických alterací spolu s klinickými prediktory (průměr nádoru, tloušťka nádoru, postižení řasnatých tělísek, šíření mimo oko) a patologickými prediktory (cytomorfologie epiteloidního melanomu, přítomnost vzorů extravaskulární matrix, vysoký mitotický index) (14). Většina histopatologických ukazatelů koreluje s mortalitou a byly vyvinuty matematické modely, které kombinují klinické stadium nádoru, postižení mízních uzlin a přítomnost vzdálených metastáz s patologickými a genetickými prognostickými faktory (20).

Lokální léčba nemetastazujícího okulárního melanomu

Při léčbě nemetastazujícího okulárního melanomu jsou klíčové lokální terapeutické strategie, jejichž cílem je eradikovat primární nádor, zachovat zrakové funkce a zabránit vzniku metastáz. Volba léčby je ovlivněna různými faktory, včetně velikosti a lokalizace nádoru, věku pacienta a přítomnosti komorbidit. Mezi primární lokální léčbu patří chirurgické metody, radioterapie a laserové terapie (21).

Chirurgická léčba zůstává jednou z možných modalit v léčbě okulárního melanomu. Chirurgický přístup zahrnuje lokální resekci a enukleaci a jeho rozsah se liší v závislosti na velikosti a umístění nádoru. Radioterapie je základem léčby středně velkých až velkých okulárních melanomů a stále častěji se používá u menších lézí s cílem zachování oka a zraku. Radioterapie v podobě brachyterapie či protonové terapie nabízí orgán šetřící přístup. U menších lézí se používají laserové terapie, jako je transpupilární termoterapie (22).

Systémová léčba nemetastazujícího očního melanomu

Jak již bylo zmíněno výše, léčba nemetastazujícího okulárního melanomu se zaměřuje především na lokální kontrolu primárního nádoru. Systémový léčebný přístup v podobě adjuvantní terapie se zaměřuje na eradikaci mikrometastatického onemocnění a snížení rizika relapsu a metastazování. Zatímco systémová léčba je základem léčby metastazujícího okulárního melanomu, její

KIMMTRAK
(tebentafusp)

100 µg/0,5 ml koncentrát pro infuzní roztok

Prodlužuje přežití pacientů s metastatickým uveálním melanomem[1,2]



Reference: 1. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. IMCgp100-202 Investigators. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. N Engl J Med. 2021 Sep 23; 385(13): 1196-1206. doi: 10.1056/NEJMoa2103485. **2.** Kimmtrak EMA SmPC https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_cs.pdf.

Zkrácená informace o přípravku Kimmtrak▼

Název přípravku: KIMMTRAK 100 µg/0,5 ml koncentrát pro infuzní roztok • **Účinná látka:** tebentafuspum • **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 0,5 ml obsahuje tebentafuspum 100 µg, což odpovídá koncentraci před naředěním 200 µg/ml. • **Léková forma:** koncentrát pro infuzní roztok • **Terapeutická indikace:** monoterapie pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A*02:01 • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 20 µg v den 1, 30 µg v den 8, 68 µg v den 15 a následně 68 µg jednou týdně. Intravenózní podání, doporučená doba podávaní infuze je 15 až 20 minut. Přípravek se musí naředit injekčím roztokem chloridu sodného 9mg/ml (0,9%) s obsahem lidského albuminu pro intravenózní infuzi • **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocnou látku • **Upozornění pro použití:** ***Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)*** – CRS vznikl ve většině případů v den infuze. U pacientů je třeba sledovat známky CRS (pyrexie, hypotenze, hypoxie, zimnice, nauzea, zvracení, únava a bolest hlavy) nejméně 16 hodin po prvních třech infuzích. Pokud je zjištěn CRS, musí být zahájena léčba (viz SPC). ***Akutní kožní reakce*** – vyrážka, svědění, erytém a kožní edém se objevily po každé z prvních tří infuzí a v průběhu času se snižovala jejich závažnost a četnost. V případě potřeby je lze léčit antihistaminiky a topickými kortikosteroidy. Při přetrvávajících a závažných příznacích je třeba zvážit podávání systémových steriodů. ***Srdeční onemocnění*** –Byly pozorovány srdeční příhody, jako je sinusová tachykardie a arytmie. Pacienti s kardiovaskulárními poruchami mohou být vystaveni zvýšenému riziku následků souvisejících s CRS a mají být pečlivě sledováni. Léčba tebentafuspem se má provádět s opatrností u pacientů s predispozicí nebo anamnézou prodloužení QT intervalu a užívajících léčiva prodlouživší QT interval. U všech pacientů má být před podáním tebentafuspu a po něm během prvních 3 týdnů léčby a následně podle klinické indikace proveden elektrokardiogram (detaily viz SPC). ***Antikoncepce*** – Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby tebentafuspem a alespoň 1 týden po poslední dávce. • **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky léčiva u pacientů léčených přípravkem KIMMTRAK byly syndrom z uvolnění cytokinů (88 %), vyrážka (85 %), pyrexie (79 %), svědění (72 %), únava (66 %), nauzea (56 %), zimnice (55 %), bolest břicha (49 %), edém (49 %), hypo/hyperpigmentace (48 %), hypotenze (43 %), suchá kůže (35 %), bolest hlavy (32 %) a zvracení (34 %) • **Interakce:** Nejvyšší riziko interakcí je během prvních 24 hodin po prvních třech dávkách u pacientů současně užívajících substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem. Je třeba sledovat toxicitu (např. u warfarinu) nebo koncentraci léčiva (např. u cyklosporinu). Podle potřeby se má dávka současně užívaných léků upravit. • **Těhotenství a kojení:** Podávaní tebentafuspu se těhotným a ženám v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Kojení má být během léčby přerušeno. • **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte a převážejte v chladu (2°C – 8°C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce chráněnu před světlem. • **Držitel rozhodnutí o registraci:** Immunocore Ireland Limited, Unit 1, Sky Business Centre, Dublin 17, D17 FY82, Irsko • **Registrační číslo:** EU/1/22/1630/001 • **Datum první registrace:** 1/4/2022 • **Datum revize textu:** 1/4/2022

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o přípravku naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_cs.pdf. Před předepsáním přípravku si přečtěte 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 na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

Medison Pharma s. r. o., Plynární 10/1617, 170 00 Praha 7, e-mail: office.czech@medisonpharma.com

CZ-KIM-016-04/2024-R01, datum přípravy: 04.2024

MEDISON

IMMUNOCORE

role ve snížení rizika vzniku metastáz u původně lokalizovaného onemocnění nebyla doposud prokázána (23).

V minulosti byly provedeny dvě randomizované adjuvantní klinické studie s dakarbazinem a BCG (bacille Calmette-Guerin) vakcínou (24, 25) a několik nerandomizovaných klinických studií s interferonem alfa-2b a fotemustinem (26–28). Zatímco některé z těchto studií naznačují potenciální přínos ve smyslu snížení rizika metastazování, nebylo prokázáno zlepšení celkového přežití (OS) pacientů. V současné době je pozornost zaměřena nejen na stávající cytotoxické a imunoterapeutické režimy používané u kožního melanomu, ale také na vakcíny z dendritických buněk, inhibitory mitogenem aktivovaných proteinkináz (MAPK) nebo epigenetické modifikátory, jako jsou inhibitory histondeacetylázy (23). Výsledky studií využívajících tyto léčebné postupy však nejsou v současnosti k dispozici.

Značného pokroku bylo dosaženo v identifikaci pacientů s rizikem metastazování a následného úmrtí. Základem pro tuto identifikaci bylo ozřejmění úlohy ztráty třetího chromozomu a její souvislost s rozvojem metastáz (29). Společně s dalšími genovými změnami v primárním nádoru spjatými s metastatickým potenciálem daly vznik nástroji, který pomáhá identifikovat pacienty s vysokým rizikem rozvoje metastazujícího onemocnění (30). Na základě tohoto profilu genové exprese byly stanoveny dvě skupiny: třída 1, spojená s nízkým rizikem metastáz, a třída 2, spojená s vysokým rizikem. Takový nástroj má klinický dopad při rozhodování o tom, kdo by měl prospěch z intenzifikovaného sledování a případného zařazení do klinické studie hodnotící přínos adjuvantní terapie.

Systémová léčba metastazujícího očního melanomu

Léčba metastazujícího okulárního melanomu, představuje významnou klinickou výzvu vzhledem k agresivní povaze onemocnění a doposud omezeným terapeutickým možnostem. Systémová léčba má za cíl kontrolovat progresi onemocnění, zmírnit příznaky a prodloužit přežití. S příchodem cílené terapie a imunoterapie se rozšířily terapeutické možnosti a nabízejí novou naději pro pacienty s tímto agresivním onemocněním.

Historicky byla chemoterapie základem systémové léčby metastazujícího okulárního melanomu, i když míra léčebné odpovědi byla nízká. Dakarbazin je doposud nejpoužívanějším chemoterapeutikem s mírou léčebné odpovědi v rozmezí 10–20 %, avšak krátkou dobou účinnosti (31). Dalším lékem, který lze použít v této indikaci, je temozolomid. Toto perorální alkylační činidlo prokázalo účinnost podobnou dakarbazinu. Perorální aplikace a lepší penetrace do centrálního nervového systému z něj činí preferovanou volbu pro pacienty s mozkovými metastázami (32). U uveálního melanomu byly zkoumány další chemoterapeutické režimy, včetně cisplatiny, fotemustinu a různých kombinací, které však nevedly k významně lepším výsledkům v porovnání s dakarbazinem (33).

Úspěch imunoterapie u kožního melanomu vedl k jejímu zkoumání u metastazujícího okulárního melanomu. Ipilimumab, monoklonální protilátka inhibující cytotoxický T-lymfocytární antigen-4 (CTLA-4), prokázal benefit ve smyslu prodloužení OS u pacientů s metastazujícím očním melanomem. Míra léčebné odpovědi je však relativně nízká a pohybuje se mezi 5–10 % (34, 35). Navíc dosažení OS pouze 6–9,7 měsíců je zklamáním (34, 36). Účinnost inhibice PD-1 u uveálního melanomu nebyla dosud dostatečně popsána. Dosavadní hodnocení monoterapie anti-PD-1 však ukázala objektivní míru léčebné odpovědi 3,6 %, medián PFS přibližně tři měsíce a medián OS 7 měsíců (37, 38). Z klasických checkpoint inhibitorů si nejlépe vedla kombinace ipilimumabu s nivolumabem. Tato kombinace dosahovala celkové četnosti odpovědí (ORR) 18 %, včetně jedné potvrzené kompletní odpovědi a pěti potvrzených částečných odpovědí. Medián PFS byl 5,5 měsíce a medián OS byl 19,1 měsíce (39).

V léčbě okulárního melanomu byl zaveden nový imunoterapeutický přístup protinádorových léků označovaných jako ImmTAC. Tyto molekuly kombinují sílu pikomolárního afinitního rozpoznávání antigenu na bázi TCR s imunitním aktivačním potenciálem fragmentu protilátky anti-CD3, aby účinně přesměrovaly cytotoxické T lymfocyty proti nádorovým buňkám (40).

Tebentafusp, jako bispecifický fúzní protein cílený na gp100, může přesměrovat $CD3^+$ T lymfocyty na melanomové buňky exprimující gp100 a indukovat cytolýzu těmito T lymfocyty. Aktivita tebentafuspu byla prokázána ve studiích fáze II a III, kde se i přes nízkou ORR míra přežití v jednom roce pohybovala mezi 62–73 % (41, 42). Na základě těchto výsledků získal tebentafusp registraci Evropské lékové agentury (EMA) pro léčbu okulárního melanomu u pacientů s pozitivitou v HLA-A*02:01 (43). Pro více informací odkazujeme na recentní přehledový článek, který velice dobře shrnuje dosavadní poznatky o imunoterapii okulárního melanomu (44).

Molekulárně cílená léčba je modalita s vysokou specificitou, která může blokovat signální dráhy a ovlivňovat biologické chování nádorových nebo stromálních buněk působením na specifické molekuly související s proliferací nádoru. Identifikace specifických genetických mutací u okulárního melanomu vedla ke zkoumání možností cílené léčby.

Mutace *GNAQ/GNA11* řídí konstitutivní aktivaci dráhy RAS-ERK. Okulární melanomy však postrádají onkogenní aberace této dráhy, jako je *BRAF* mutace, které zprostředkovávají citlivost na BRAF inhibitory. Existuje však několik dalších cílových struktur v rámci této signální dráhy, které jsou potenciálními cíli pro léčbu, včetně mitogenem aktivované proteinové kinázy (MEK) a proteinkinázy C (PKC).

Multicentrická studie fáze II, která porovnávala selumetinib s chemoterapií u předléčených pacientů s metastatickým okulárním melanomem, ukázala zlepšení mediánu PFS v rameni se selumetinibem (15,9 vs. 7 týdnů). Nebylo však pozorováno žádné významné zlepšení mediánu OS (11,8 vs. 9,1 měsíce). Tento výsledek byl částečně zkreslen přechodem 86 % pacientů z ramene se samotnou chemoterapií do ramene se selumetinibem. U 49 % pacientů ve skupině se selumetinibem byla pozorována regrese nádoru, zatímco u chemoterapie nebyla zjištěna žádná objektivní léčebná odpověď (45). V následné dvojitě zaslepené klinické studii fáze III byl selumetinib kombinován s dakarbazinem u pacientů bez předchozí systémové terapie. Přidání selumetinibu zvýšilo účinek dakarbazinu a vedlo k numerickému prodloužení mediánu PFS a zlepšení ORR. Výsledky však nedosáhly statistické významnosti (46).

Trametinib, další silný inhibitor MEK1/2, má odlišné farmakokinetické vlastnosti než selumetinib, včetně delšího biologického poločasu eliminace (47). S ohledem na neuspokojivé výsledky samotného trametinibu, byl tento lék zkoumán v kombinaci s jinými léky, jako například s inhibitory AKT kinázy. Fosforylovanou formu AKT lze prokázat u více než poloviny uveálních melanomů a její přítomnost je spojena s vyšším rizikem vzniku metastatického onemocnění. Ve studii fáze II byla prospektivně hodnocena účinnost trametinibu s inhibitorem AKT (GSK2141795) nebo bez něj u pacientů s metastazujícím uveálním melanomem. Nicméně přidání AKT inhibitoru nezlepšilo PFS ani ORR (48).

Zajímavé je, že jedním ze způsobů rezistence na inhibici MEK je přetrvávající signalizace YAP/TAZ. Tato signální dráha je inhibována statiny blokováním mevalonátové dráhy, geranyl-geranylací anebo blokováním Rho-GTPázy (49). A opravdu, prvotní výsledky kombinace cerivastatinem s trametinibem prokázaly účinnost u okulárního melanomu (50). Na potvrzení výsledků z následných klinických studií si však musíme ještě počkat.

Dalším slibným cílem pro terapeutickou intervenci je PKC dráha, která je konstitutivně aktivována somatickými mutacemi v genu *GNAQ* (51). Samotná inhibice PKC u okulárního melanomu nebyla *in vitro* dostatečná pro vyvolání robustní buněčné smrti (52). Na druhou stranu je darovasertib, perorální inhibitor PKC, prvním cíleným lékem, který byl v roce 2022 schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro léčbu uveálního melanomu (53). V preklinických studiích bylo lepších výsledků dosaženo kombinací inhibitorů PKC a MEK. Efekt ve smyslu redukce velikosti nádoru byl výrazněji vyjádřen, pokud byla přítomna mutace *GNAQ* (54). Bohužel, v klinické praxi byla tato účinnost vykoupena značnou gastrointestinální toxicitou. To byl také důvod, proč nebyla tato kombinace dále zkoumána v rámci klinických studií (55). Další možností, jejíž účinnost v kombinaci s inhibitory MEK se v současnosti zkoumá, je inhibice pan-PI3K. Kombinace inhibitoru pan-PI3K (GSK2126458) a inhibitoru MEK (GSK1120212) indukuje apoptózu v buněčných liniích okulárního melanomu s mutací *GNAQ/11* (56) a bude podrobena dalšímu klinickému výzkumu.

Tyrosinkinázové receptory jsou z hlediska dostupnosti potencionálními cíli pro cílenou terapii okulárního melanomu. U metastazujícího okulárního melanomu byla hlášena nadměrná exprese proteinu c-kit, který je důležitou součástí membránového tyrosinkinázového receptoru. Imatinib mesylát je schopen blokovat tento receptor, což vede k inhibici proliferace a invaze buněk okulárního melanomu (57). Ačkoliv v klinické studii fáze II vykazovali pacienti s metastatickým onemocněním prodloužení OS, byla studie pozastavena z důvodu toxicity (58). Bohužel ani použití multikinázového inhibitoru, sunitinibu, nevedlo v klinické studii fáze II ke zlepšení výsledků léčby metastatického onemocnění ve srovnání dakarbazinem (59). Podobně na tom byly i výsledky studie fáze II, ve které použití sorafenibu nevedlo ke zlepšení kvality života, nejlepší dosaženou odpovědí byla stabilizace onemocnění a léčba byla doprovázena významnou toxicitou, a to v případě monoterapie (60) i kombinace s paklitaxelem (61).

Antiangiogenní léčba je další možnou strategií boje s metastazujícím okulárním melanomem. Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) je ligand pro receptor VEGF (VEGFR) a osa VEGF/VEGFR hraje klíčovou roli v angiogenezi, při které jsou z již existujících cév produkovány nové vaskulární struktury (62). První pozorování uváděla zvýšené koncentrace VEGF-A u okulárního melanomu (63). Bevacizumab blokující VEGF-A skutečně inhiboval *in vitro* invazi okulárního melanomu a potlačil tvorbu jaterních mikrometastáz v experimentálním modelu *in vivo* (64). Byly provedeny dvě klinické studie fáze II využívající inhibici angiogeneze pomocí afliberceptu (65) a bevacizumabu (66). V obou případech látky vykazovaly slibnou aktivitu u pacientů s metastazujícím melanomem kožního nebo uveálního původu, nicméně na potvrzení v dalších fázích klinických studií a jeho širší využití si musíme ještě počkat.

Cílení na struktury chromatinu a transkripční programy, které hrají roli v progresi nádoru, jsou dalším potenciálním cílem pro terapeutické intervence. U okulárního melanomu hrají významnou patogenní roli epigenetické změny, včetně změn metylace DNA nebo acetylace histonů (67). Histondeacetylázy (HDAC) jsou rodinou enzymů, které odstraňují acetylové skupiny z acetylovaných lysinových zbytků histonových proteinů a působí jako epigenetické regulátory (68). Obecně platí, že deacetylované histony se mohou pevněji vázat na DNA, čímž omezují přístup transkripčních faktorů a potlačují transkripci genů. Inhibice HDAC vede k hyperacetylaci DNA, což vede k zástavě růstu, buněčné smrti a inhibici angiogeneze u očního melanomu (69). Několik inhibitorů HDAC, jako je trichostatin A, tenovin-6 a kyselina valproová, bylo hodnoceno u okulárního melanomu se slibnými výsledky (69, 70). Bohužel i v případě HDAC inhibitorů byly některé studie předčasně ukončeny, buď kvůli toxicitě, nebo časné progresi. Za zmínku stojí, že inhibitory HDAC mohou indukovat posun profilu genové exprese z vysoce rizikového (třída 2) na nízkorizikový (třída 1) profil v primárních buněčných kulturách okulárního melanomu (69). Objevily se pokusy kombinovat inhibitory HDAC s jinými léčebnými modalitami, jako je anti-PD-1 terapie nebo různá chemoterapeutika. Oba přístupy skutečně vykazovaly klinickou aktivitu, ale s významnou toxicitou (70, 71). Nedávný preklinický výzkum identifikoval inhibitory HDAC jako potenciálního kandidáta, který potlačuje adaptivní signalizaci YAP a AKT po inhibici MEK nebo receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) (49). Zdá se tedy, že existuje místo pro kombinaci inhibitorů MEK nebo EGFR s HDAC inhibitory (72, 73). Základní cílové struktury a potenciální léky pro intervenci u okulárního melanomu jsou zobrazeny v tabulce 1.

Lokální terapie jaterních metastáz okulárního melanomu

Vzhledem k tomu, že pro okulární melanom je typický metastatický organotrospismus s preferenční tvorbou metastáz v játrech, je v případě izolovaného jaterního postižení lokální terapie zaměřená na jaterní metastázy kritickou součástí léčebné strategie. V této části článku uvedeme základní přehled současných přístupů. Detailní popis jednotlivých metod je nad rámec tohoto textu, proto odkazujeme na vynikající systematický přehled, kde lze nalézt podrobnější informace (74).

Chirurgická resekce zůstává zlatým standardem pro pacienty s omezenými jaterními metastázami a adekvátní funkcí jater. Cílem

Tab. 1. *Terapeutické možností léčby uveálního melanomu*

Léková skupina	Cílová struktura	Lék
MEK inhibtory	**Inhibice signálních drah zprostředkované G proteinem**	Selumetinib
		Trametinib
		Binimetinib
PKC inhibitor	**Inhibice PKC**	Sotrastaurin (AEB071)
HDAC inhibitory	**Inhibitor histon deacetylázy**	Trichostatin A
		Tenovin-6
		Depsipeptide
		Entinostat
		Quisinostat
		MC1568, MCI1575
		Valproic acid
C-Met inhibitory	**Inhibice tyrozin-proteinkinázy (receptor pro hepatocytární růstový faktor)**	Crizotinib
CTLA-4/PD-1 inhibitory	**Inhibice receptorů na T lymfocytech**	Ipilimumab
		Pembrolizumab
		Nivolumab
VEGF inhibitory	**Inhibice VEGF**	Bevacizumab
		Ranibizumab
		Cabozantinib
Proteasomové inhibitory	**Inhibice proteazomu související s regulací buněčného cyklu**	Bortezomib
EGFR inhibitory	**Inhibice EGFR receptoru**	Cetuximab
		Gefitinb
GNAQ/GNA11	**Inhibice signální transdukce v buňkách exprimujících Gαq/11R183C nebo Gαq/11Q209L**	YM-254890
		FR90035939
ARF6	**Inhibice následné signální dráhy Gαq**	NAV-2729
PI3K	**Inhibice fosforylace AKT zprostředkovanou HGF cestou**	Taselisib
YAP	**Inhibice YAP cestou interakce Tead1-4**	Verteporfin
FAK	**Inhibice YAP aktivity**	PND-1186
BRD4	**Inhibice expresi genů zapojených do buněčného cyklu, apoptózy a opravy DNA**	JQ1

je úplné odstranění metastatických lézí, které nabízí potenciál pro dlouhodobé přežití. Pouze malá část pacientů je však způsobilá k operaci vzhledem k rozsahu onemocnění nebo komorbiditám (75).

Radiofrekvenční ablace (RFA) využívá vysokofrekvenčního elektrického proudu k vytváření tepla, které ničí rakovinné buňky. Tato metoda je zvláště účinná u malých jaterních metastáz (< 3 cm) a může být použita u pacientů, kteří nejsou kandidáty k operaci. RFA lze provádět perkutánně, laparoskopicky nebo během otevřené operace (76, 77).

Transarteriální chemoembolizace (TACE) dodává embolizační materiál spolu s chemoterapeutikem do metastáz jaterního parenchymu přes jaterní tepnu, tak aby došlo k následnému omezení přívodu krve. Tento dvojí účinek zvyšuje expozici léku v místě metastatického postižení a zároveň snižuje systémovou toxicitu (78). TACE je přínosem pro pacienty s multifokálním onemocněním jater, kteří nejsou kandidáty na resekci nebo ablaci.

Selektivní interní radiační terapie (SIRT) je také známá jako radioembolizace. SIRT zahrnuje dodávku radioaktivních mikropartikulí (Yttrium-90) do jaterních tepen, které zásobují nádor. Tento přístup umožňuje cílené ozařování nádoru a zároveň šetří okolní zdravou jaterní tkáň. SIRT je zvláště užitečný pro pacienty s rozsáhlým postižením jater nebo proty, u kterých selhala jiná léčba (79).

Jaterní arteriální infuze (HAI) dodává vysoké koncentrace chemoterapeutik (např. cisplatina, 5-fluorouracil či doxorubicin) přímo do jater prostřednictvím katetru umístěného v jaterní tepně. Tato metoda maximalizuje lokální expozici léku a zároveň minimalizuje systémové vedlejší účinky. HAI je možností pro pacienty s rozsáhlými jaterními metastázami, které nejsou přístupné jiné lokální léčbě (80).

Perkutánní jaterní perfuze (PHP) je inovativní technika, která izoluje jaterní oběh od systémového oběhu, což umožňuje podávání vysokých dávek chemoterapie do jater. Krev se poté filtruje, aby se odstranila chemoterapeutika, než se vrátí do systémového oběhu. PHP je slibnou možností pro pacienty s difuzním metastatickým onemocněním v játrech (81).

Nové terapie a klinické studie

Současné výsledky systémové terapie u metastatického okulárního melanomu jsou neuspokojivé. Zkoumání nových molekulárních cílů, imunoterapeutických přístupů a inovativních léčebných modalit jsou příslibem pro zlepšení výsledků u této prognosticky závažné diagnózy.

Inhibitory bromodoménových (BRD) členů rodiny BRD2, BRD3 a zejména BRD4 se ukázaly jako slibné při blokování transkripce genů regulujících progresi buněčného cyklu a expresi onkogenu MYC a mohou mít význam při léčbě očního melanomu (82).

Cyklin-dependentní kináza 2 (CDK2), regulátor fázového přechodu G1/S fáze buněčného cyklu, je nadměrně exprimována u očního melanomu a její inhibice prokázala potenciál při snižování životaschopnosti buněk očního melanomu, což naznačuje roli v budoucích terapeutických strategiích (82).

Mezi potenciální cílové struktury, jejichž ovlivnění by mohlo odvrátit metastazování, patří Mda-9/Syntenin, matricové metaloproteinázy (MMP) a ADAM10. Všechny tyto cíle se podílejí na buněčné migraci a invazi a jejich inhibice by mohla být buď novým přístupem k modulaci metastatické aktivity, nebo dokonce k prevenci metastáz (83–85).

Glykoproteinový receptor cluster of differentiation 47 (CD47) se ukazuje jako solidní adept na nové cíle imunoterapie. Míra jeho exprese, která inhibuje fagocytózu makrofágů a je zvýšena v reakci na zánětlivé podněty, u očního melanomu koreluje s progresí onemocnění. Anti-CD47 protilátka HuSF9-G4 v kombinaci s dalšími účinnými látkami se ukázala jako slibná ve studiích časné fáze (86).

Hledání dalších léčebných možností se zaměřuje na ovlivnění nádorového genomu, například pomocí genetického narušení těch miRNA, které mají zásadní roli při ovlivňování buněčné proliferace a invaze očního melanomu (87). Existuje naděje, že taková farmako-

logická modulace by mohla nabídnout nové cesty nejen pro léčbu očního melanomu, ale také pro diagnostiku a stanovení prognózy (88, 89). Bylo identifikováno několik genů které jsou nadměrně exprimovány v očním melanomu a ovlivňují metastatické chování, jako např. *ASAP1*, *TCE1*, *PTP4A3*, *CNKSR3* a *NFkB* (90). Otázka, zda přímé ovlivnění těchto genů může mít význam pro snížení metastáz očního melanomu, je předmětem značného zájmu.

Ve fázi výzkumu jsou i nekonvenční metody. Například vysoce intenzivní fokusovaný ultrazvuk a sonodynamická terapie prokázaly potenciál při léčbě primárního očního melanomu a nabízejí výhody při hluboké penetraci tkání a selektivní destrukci nádorových buněk (91). Dalším slibným přístupem je využití látek jako AU-011, která se selektivně váže na nádorové buňky a je aktivována laserem. Tato metoda šetřící zrak se ukázala jako slibná při léčbě malých choroidálních melanomů (92).

Závěr

Terapeutické možnosti okulárního melanomu zahrnující lokální a systémové strategie se v posledních letech výrazně rozšířily. Dříve používaná chemoterapie postupně ztrácí svůj význam, do popředí se dostává imunoterapie a zejména tebentafusp, lék ze skupiny immTAC.

I když lokální léčba zlepšila kontrolu nádoru při zachování co nejvíce zrakových funkcí, riziko vzniku metastáz je stále vysoké. V oblasti systémové léčby metastazujícího očního melanomu se situace rychle mění. Od historicky nejpoužívanějšího způsobu léčby pomocí chemoterapie dochází ke snaze využití cílené terapie a imunoterapie. Personalizovaný přístup využívající hlubší pochopení molekulárních a genetických aspektů onemocnění by mohl vést k nalezení účinnějších a méně toxických léčebných modalit.

LITERATURA

1. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. Cancer. 2005;103(5):1000-1007.
2. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. Ophthalmology. 2007;114(12):2309-2315.
3. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. Eye (Lond). 2017;31(2):241-257.
4. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. Ophthalmology. 2003;110(5):956-961.
5. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, et al. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. Clin Ophthalmol. 2017;11:279-289.
6. Li Y, Shi J, Yang J, et al. Uveal melanoma: progress in molecular biology and therapeutics. Ther Adv Med Oncol. 2020;12:1758835920965852.
7. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. N Engl J Med. 2010;363(23):2191-2199.
8. Bauer J, Kilic E, Vaarwater J, et al. Oncogenic GNAQ mutations are not correlated with disease-free survival in uveal melanoma. Br J Cancer. 2009;101(5):813-815.
9. Park JJ, Diefenbach RJ, Joshua AM, et al. Oncogenic signaling in uveal melanoma. Pigment Cell Melanoma Res. 2018;31(6):661-672.
10. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. Science. 2010;330(6009):1410-1413.
11. Thomas S, Pütter C, Weber S, et al. Prognostic significance of chromosome 3 alterations determined by microsatellite analysis in uveal melanoma: a long-term follow-up study. Br J Cancer. 2012;106(6):1171-1176.
12. Damato B, Coupland SE. A reappraisal of the significance of largest basal diameter of posterior uveal melanoma. Eye (Lond). 2009;23(12):2152-2160; quiz 2161-2162.
13. Pašalić D, Nikuševa-Martić T, Sekovanić A, et al. Genetic and Epigenetic Features of Uveal Melanoma-An Overview and Clinical Implications. Int J Mol Sci. 2023;24(16).
14. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, et al. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. Br J Ophthalmol. 2017;101(1):38-44.
15. Yu GP, Hu DN, McCormick S, et al. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? Am J Ophthalmol. 2003;135(6):800-806.
16. Vajdic CM, Kricker A, Giblin M, et al. Sun exposure predicts risk of ocular melanoma in Australia. Int J Cancer. 2002;101(2):175-182.
17. Vajdic CM, Kricker A, Giblin M, et al. Artificial ultraviolet radiation and ocular melanoma in Australia. Int J Cancer. 2004;112(5):896-900.
18. Vajdic CM, Kricker A, Giblin M, et al. Eye color and cutaneous nevi predict risk of ocular melanoma in Australia. Int J Cancer. 2001;92(6):906-912.
19. Nayman T, Bostan C, Logan P, et al. Uveal Melanoma Risk Factors: A Systematic Review of Meta-Analyses. Curr Eye Res. 2017;42(8):1085-1093.
20. Finger PT. The 7th edition AJCC staging system for eye cancer: an international language for ophthalmic oncology. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(8):1197-1198.
21. Glezglová J. Local therapy of uveal melanomas. Onkologie. 2022;16(2):87-90.
22. Tsotridou E, Loukovitis E, Tsiropoulos GN, et al. Radiation treatment methods in uveal melanoma. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2021;10(1):32-42.
23. Triozzi PL, Singh AD. Adjuvant Therapy of Uveal Melanoma: Current Status. Ocular Oncology and Pathology. 2014;1(1):54-62.
24. Desjardins L, Dorval T, Lévy C, et al. Etude randomisée de chimiothérapie adjuvante par le Déticène dans le mélanome choroïdien. 1998.
25. McLean IW, Berd D, Mastrangelo MJ, et al. A randomized study of methanol-extraction residue of bacille Calmette-Guerin as postsurgical adjuvant therapy of uveal melanoma. Am J Ophthalmol. 1990;110(5):522-526.
26. Lane AM, Egan KM, Harmon D, et al. Adjuvant interferon therapy for patients with uveal melanoma at high risk of metastasis. Ophthalmology. 2009;116(11):2206-2212.
27. Richtig E, Langmann G, Schlemmer G, et al. Verträglichkeit und Wirksamkeit einer adjuvanten Interferon-alfa-2b-Behandlung beim Aderhautmelanom. Der Ophthalmologe. 2006;103:506-511.
28. Voelter V, Schalenbourg A, Pampallona S, et al. Adjuvant intra-arterial hepatic fotemustine for high-risk uveal melanoma patients. Melanoma Res. 2008;18(3):220-224.
29. Damato B, Coupland SE. Translating uveal melanoma cytogenetics into clinical care. Arch Ophthalmol. 2009;127(4):423-429.
30. Onken MD, Worley LA, Tuscan MD, et al. An accurate, clinically feasible multi-gene expression assay for predicting metastasis in uveal melanoma. J Mol Diagn. 2010;12(4):461-468.
31. Bedikian AY, Legha SS, Mavligit G, et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. Cancer. 1995;76(9):1665-1670.
32. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. J Clin Oncol. 2004;22(11):2101-2107.
33. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Shaikh AH. Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. Am J Ophthalmol. 2009;148(1):119-127.
34. Luke JJ, Callahan MK, Postow MA, et al. Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: a retrospective review of the Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and University Hospital of Lausanne experience. Cancer. 2013;119(20):3687-3695.
35. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma. Ann Oncol. 2013;24(11):2911-2915.
36. Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. PLoS One. 2015;10(3):e0118564.
37. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. Cancer. 2016;122(21):3344-3353.
38. Kottschade LA, McWilliams RR, Markovic SN, et al. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. Melanoma Res. 2016;26(3):300-303.
39. Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. J Clin Oncol. 2021;39(6):599-607.
40. Oates J, Jakobsen BK. ImmTACs: Novel bi-specific agents for targeted cancer therapy. Oncoimmunology. 2013;2(2):e22891.
41. Carvajal RD, Butler MO, Shoushtari AN, et al. Clinical and molecular response to tebentafusp in previously treated patients with metastatic uveal melanoma: a phase 2 trial. Nat Med. 2022;28(11):2364-2373.
42. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med. 2021;385(13):1196-1206.
43. Dhillon S. Tebentafusp: First Approval. Drugs. 2022;82(6):703-710.
44. Podhorec J, Lakomý R, Poprach A, et al. Imunoterapie v léčbě metastatického uveálního melanomu. Onkologie. 2022;16(3):130-133.
45. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. Jama. 2014;311(23):2397-2405.
46. Carvajal RD, Schwartz GK, Mann H, et al. Study design and rationale for a randomised, placebo-controlled, double-blind study to assess the efficacy of selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma (SUMIT). BMC Cancer. 2015;15:467.
47. Infante JR, Fecher LA, Falchook GS, et al. Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet Oncol. 2012;13(8):773-781.
48. Shoushtari AN, Kudchadkar RR, Panageas K, et al. A randomized phase 2 study of trametinib with or without

GSK2141795 in patients with advanced uveal melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(15_suppl):9511-9511.
49. Sorrentino G, Ruggeri N, Specchia V, et al. Metabolic control of YAP and TAZ by the mevalonate pathway. Nat Cell Biol. 2014;16(4):357-366.
50. Amaro AA, Gangemi R, Emionite L, et al. Cerivastatin Synergizes with Trametinib and Enhances Its Efficacy in the Therapy of Uveal Melanoma. Cancers (Basel). 2023;15(3).
51. Wu X, Li J, Zhu M, et al. Protein kinase C inhibitor AEB071 targets ocular melanoma harboring GNAQ mutations via effects on the PKC/Erk1/2 and PKC/NF-κB pathways. Mol Cancer Ther. 2012;11(9):1905-1914.
52. Park JJ, Stewart A, Irvine M, et al. Protein kinase inhibitor responses in uveal melanoma reflects a diminished dependency on PKC-MAPK signaling. Cancer Gene Therapy. 2022;29(10):1384-1393.
53. Cao L, Chen S, Sun R, et al. Darovasertib, a novel treatment for metastatic uveal melanoma. Front Pharmacol. 2023;14:1232787.
54. Chen X, Wu Q, Tan L, et al. Combined PKC and MEK inhibition in uveal melanoma with GNAQ and GNA11 mutations. Oncogene. 2014;33(39):4724-4734.
55. Bauer S, Larkin J, Hodi FS, et al. A phase Ib trial of combined PKC and MEK inhibition with sotrastaurin and binimetinib in patients with metastatic uveal melanoma. Frontiers in Oncology. 2023;12.
56. Khalili JS, Yu X, Wang J, et al. Combination small molecule MEK and PI3K inhibition enhances uveal melanoma cell death in a mutant GNAQ- and GNA11-dependent manner. Clin Cancer Res. 2012;18(16):4345-4355.
57. Pereira PR, Odashiro AN, Marshall JC, et al. The role of c-kit and imatinib mesylate in uveal melanoma. J Carcinog. 2005;4:19.
58. Penel N, Delcambre C, Durando X, et al. O-Mel-Inib: a Cancéro-pôle Nord-Ouest multicenter phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic uveal melanoma. Invest New Drugs. 2008;26(6):561-565.
59. Sacco J, Nathan P, Danson S, et al. Sunitinib versus dacarbazine as first-line treatment in patients with metastatic uveal melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2013;31:9031-9031.
60. Mouriaux F, Servois V, Parienti JJ, et al. Sorafenib in metastatic uveal melanoma: efficacy, toxicity and health-related quality of life in a multicentre phase II study. Br J Cancer. 2016;115(1):20-24.
61. Bhatia S, Moon J, Margolin KA, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma: SWOG S0512. PLoS One. 2012;7(11):e48787.
62. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. Genes Cancer. 2011;2(12):1097-1105.
63. Missotten GS, Notting IC, Schlingemann RO, et al. Vascular endothelial growth factor a in eyes with uveal melanoma. Arch Ophthalmol. 2006;124(10):1428-1434.
64. Yang H, Jager MJ, and Grossniklaus HE. Bevacizumab suppression of establishment of micrometastases in experimental ocular melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(6):2835-2842.
65. Tarhini AA, Frankel P, Margolin KA, et al. Aflibercept (VEGF Trap) in inoperable stage III or stage iv melanoma of cutaneous or uveal origin. Clin Cancer Res. 2011;17(20):6574-6581.
66. Piperno-Neumann S, Diallo A, Etienne-Grimaldi MC, et al. Phase II Trial of Bevacizumab in Combination With Temozolomide as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. Oncologist. 2016;21(3):281-282.
67. Sharma A, Stei MM, Fröhlich H, et al. Genetic and epigenetic insights into uveal melanoma. Clin Genet. 2018;93(5): 952-961.
68. Seto E, Yoshida M. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014;6(4):a018713.
69. Landreville S, Agapova OA, Matatall KA, et al. Histone deacetylase inhibitors induce growth arrest and differentiation in uveal melanoma. Clin Cancer Res. 2012;18(2):408-416.
70. Dai W, Zhou J, Jin B, et al. Class III-specific HDAC inhibitor Tenovin-6 induces apoptosis, suppresses migration and eliminates cancer stem cells in uveal melanoma. Sci Rep. 2016;6:22622.
71. Jespersen H, Olofsson Bagge R, Ullenhag G, et al. Concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma (PEMDAC study): protocol for a multicenter phase II open label study. BMC Cancer. 2019;19(1):415.
72. Faião-Flores F, Emmons MF, Durante MA, et al. HDAC Inhibition Enhances the In Vivo Efficacy of MEK Inhibitor Therapy in Uveal Melanoma. Clin Cancer Res. 2019;25(18):5686-5701.
73. Booth L, Roberts JL, Sander C, et al. Neratinib and entinostat combine to rapidly reduce the expression of K-RAS, N-RAS, Gα(q) and Gα(11) and kill uveal melanoma cells. Cancer Biol Ther 2019;20(5):700-710.
74. Rowcroft A, Loveday BPT, Thomson BNJ, et al. Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. HPB (Oxford). 2020;22(4):497-505.
75. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. Eur J Surg Oncol. 2009;35(11):1192-1197.
76. Mariani P, Almubarak MM, Kollen M, et al. Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma. Eur J Surg Oncol. 2016;42(5):706-712.
77. Servois V, Bouhadiba T, Dureau S, et al. Iterative treatment with surgery and radiofrequency ablation of uveal melanoma liver metastasis: Retrospective analysis of a series of very long-term survivors. Eur J Surg Oncol. 2019;45(9):1717-1722.
78. Ghanaati H, Mohammadifard M, Mohammadifard M. A review of applying transarterial chemoembolization (TACE) method for management of hepatocellular carcinoma. J Family Med Prim Care. 2021;10(10):3553-3560.
79. Sundram FX, Buscombe JR. Selective internal radiation therapy for liver tumours. Clin Med (Lond). 2017;17(5):449-453.
80. Laface C, Laforgia M, Molinari P, et al. Hepatic Arterial Infusion of Chemotherapy for Advanced Hepatobiliary Cancers: State of the Art. Cancers (Basel). 2021;13(12).
81. Dewald CLA, Warnke MM, Brüning R, et al. Percutaneous Hepatic Perfusion (PHP) with Melphalan in Liver-Dominant Metastatic Uveal Melanoma: The German Experience. Cancers (Basel). 2021;14(1).
82. Bailey FP, Clarke K, Kalirai H, et al. Kinome-wide transcriptional profiling of uveal melanoma reveals new vulnerabilities to targeted therapeutics. Pigment Cell Melanoma Res. 2018;31(2):253-266.
83. Croce M, Ferrini S, Pfeffer U, et al. Targeted Therapy of Uveal Melanoma: Recent Failures and New Perspectives. Cancers (Basel). 2019;11(6).
84. Béliveau A, Bérubé M, Rousseau A, et al. Expression of integrin alpha5beta1 and MMPs associated with epithelioid morphology and malignancy of uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41(8):2363-2372.
85. Lai K, Conway RM, Crouch R, et al. Expression and distribution of MMPs and TIMPs in human uveal melanoma. Exp Eye Res. 2008;86(6):936-941.
86. Advani R, Flinn I, Popplewell L, et al. CD47 Blockade by Hu5F9-G4 and Rituximab in Non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2018;379(18):1711-1721.
87. Li YF, Dong L, Li Y, Wei WB. A Review of MicroRNA in Uveal Melanoma. Onco Targets Ther. 2020;13:6351-6359.
88. Li Y, Luo JT, Liu YM, et al. miRNA-145/miRNA-205 inhibits proliferation and invasion of uveal melanoma cells by targeting NPR1/CDC42. Int J Ophthalmol. 2020;13(5):718-724.
89. Qi Y, Cui Q, Zhang W, et al. Long Non-Coding RNA GAS5 Targeting microRNA-21 to Suppress the Invasion and Epithelial-Mesenchymal Transition of Uveal Melanoma. Cancer Manag Res. 2020;12:12259-12267.
90. Damato B, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. Clin Cancer Res. 2010;16(24): 6083-6092.
91. Bilmin K, Synoradzki KJ, Czarnecka AM, et al. New Perspectives for Eye-Sparing Treatment Strategies in Primary Uveal Melanoma. Cancers (Basel). 2021;14(1).
92. Kines RC, Varsavsky I, Choudhary S, et al. An Infrared Dye-Conjugated Virus-like Particle for the Treatment of Primary Uveal Melanoma**.** Mol Cancer Ther. 2018;17(2):565-574.

Onkologie
www.onkologiecs.cz



Brigatinib v léčbě pacientů s ALK pozitivním NSCLC – výsledky studií BRIGHTSTAR a ALTA-1L

Daniel Krejčí
Klinika pneumologie, 3. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha
Ústav radiační onkologie, 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

Použití ALK tyrozinkinázových inhibitorů (ALK TKI) je dnes standardem léčby pacientů s pokročilým či metastatickým ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic. V indikaci od první linie léčby máme k dispozici tři generace ALK TKI – krizotinib, alektinib, brigatinib, lorlatinib. Posílení protinádorového efektu cílené léčby přidáním radioterapie je zatím předmětem výzkumu, možnosti využití v praxi jsou zatím nejisté zejména s ohledem na riziko toxicity. Studie BRIGHTSTAR zkoumala možnosti využití lokální konsolidační léčby u pacientů s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), kteří odpověděli na léčbu brigatinibem. Výsledky potenciál konsolidační terapie podpořily. V případě prokázané progrese na první linii s brigatinibem byl ve studii ALTA-1L prokázán benefit sekvenční léčby s jiným ALK TKI.

Klíčová slova: brigatinib, nemalobuněčný karcinom plic, konsolidační léčba.

Brigatinib in ALK positive NSCLC – BRIGHTSTAR and ALTA-1L clinical trials

ALK tyrosine kinase inhibitors (ALK TKIs) have become standard of care in patients with advanced or metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). There are three generations of ALK TKIs available – crizotinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib. Intensification of targeted treatment effect by adding radiotherapy is still the subject of research especially with regard to the risk of toxicity. The BRIGHTSTAR study investigated the potential for local consolidation treatment in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) who responded to treatment with brigatinib. The results supported the potential of consolidation therapy. In the case of progression, the benefit of sequential treatment with another ALK TKI was demonstrated in the ALTA-1L study.

Key words: brigatinib, non-small cell lung cancer, consolidation therapy.

Úvod

Přestavba v genu ALK se vyskytuje asi u 4–5 % pacientů s plicním adenokarcinomem (1). Většina pacientů s touto mutací či fúzí je v první linii léčena tyrozinkinázovým inhibitorem dle doporučení Modré knihy České onkologické společnosti z roku 2024. V České republice máme k dispozici ALK inhibitory první, druhé i třetí generace – krizotinib, alektinib, brigatinib a lorlatinib. Až u 95 % pacientů dojde pouze k částečné (inkompletní) odpovědi s perzistentním reziduem (2). Proto byla zahájena klinická studie BRIGHTSTAR, zkoumající bezpečnost a účinnost kombinace lokální konsolidační terapie pacientů v kombinaci s léčbou brigatinibem, s cílem maximalizovat účinnost léčby a snížit riziko progrese a vzniku rezistencí.

V případě selhání terapie s brigatinibem v první linii léčby pak data klinické studie ALTA-IL podporují využití dalšího ALK TKI v sekvenci.

BRIGHTSTAR – konsolidační terapie při odpovědi na léčbu brigatinibem

Jedná se o investigátorem iniciovanou studii, která probíhala v University of Texas, MD Anderson Cancer Center v Houstonu v USA.

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:
This work was supported by the Charles University research program Cooperatio 34-Internal disciplines.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(3):201-203**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.037**
Článek přijat redakcí: 7. 5. 2024
Článek přijat k tisku: 20. 5. 2024

MUDr. Daniel Krejčí
daniel.krejci@bulovka.cz

Cílem bylo ověření bezpečnosti, proveditelnosti a účinnosti lokální konsolidační radioterapie a/nebo chirurgické resekce rezidua nemoci u pacientů po 8 týdnech iniciální léčby brigatinibem, u kterých nedošlo k vymizení nemoci. První data byla prezentována na Světovém kongresu karcinomu plic (WCLC) v Singapuru v roce 2023. V populaci 34 pacientů s mediánem věku 56 let měla většina (82 %) vstupně polytopní metastatické onemocnění, tj. celkem více než tři metastázy. Mozkové metastázy mělo 41 % jedinců. Histologicky převažovaly adenokarcinomy (97 %). Míra odpovědi po osmi týdnech užívání brigatinibu byla 100 %, částečnou odpověď mělo 79 % účastníků, u 21 % byl nález stacionární. V případě menšího počtu perzistencí (max. 3) byla lokálně ošetřena všechna rezidua, u vyššího počtu rozhodoval o počtu ošetřených fokusů ošetřující lékař. Plánovanou léčbu úspěšně dokončilo 32 ze 34 pacientů. Co se týče konsolidační terapie, převažovala lokální radioterapie (79 %), samostatnou chirurgickou resekci podstoupilo 9 % účastníků a kombinace byla indikována u 6 %. Při radioterapii i chirurgii bylo využito několik odlišných postupů (Tab. 1). Celkem 19 z 29 ozařovaných pacientů užívalo brigatinib i v průběhu radioterapie. Z pohledu bezpečnosti nebyly detekovány žádné nežádoucí události stupně 5, nežádoucí účinek stupně 4 se objevil u jednoho pacienta (bronchopulmonální hemoragie) a nežádoucí účinky stupně 3 se objevily u 4 pacientů (anémie, pneumonitida, ezofagitida, zvracení spolu s nauzeou). Po prvním roce bez progrese přežívalo 94 % pacientů, ve dvou letech 80 % a ve třech 66 %. Prognosticky lepším faktorem bylo lokální ošetření všech reziduálních fokusů. Při retrospektivním srovnání doby bez progrese ve studii BRIGHTSTAR a dat registrační studie ALTA-1L byla kombinace brigatinibu s lokální konsolidační terapií po třech letech úspěšnější (66 % vs. 47 % pacientů) (4).

ALTA-1L – léčba po progresi na brigatinibu (6)

Již výše zmiňovaná registrační studie ALTA-1L zkoumala účinnost a bezpečnost brigatinibu v první linii léčby pokročilého a metastatického ALK pozitivního NSCLC. Po progresi na brigatinibu bylo 30 pacientů v další linii léčeno ALK TKI, a z toho 16 jedinců lorlatinibem. Medián věku ve skupině pacientů léčených ALK TKI v sekvenci byl 57,5 let a 53 % jedinců mělo prokázány mozkové metastázy. Po selhání brigatinibu bylo 7 pacientů léčeno alektinibem, 1 kombinací alektinibu s chemoterapií. Šest pacientů dostalo krizotinib, 15 jedinců bylo léčeno lorlatinibem a jeden kombinací lorlatinibu s ramucirumabem. Celková populace pacientů dosáhla ve druhé linii léčby s ALK TKI po brigatinibu mediánu PFS 16,1 měsíců, u pacientů léčených lorlatinibem po brigatinibu byl medián PFS 25,6 měsíce. Medián PFS2, neboli medián trvání léčby od zahájení léčby brigatinibem ve studii ALTA-1L do progrese či úmrtí na druhé linii, byl v celkové populaci 51,6 měsíce a u pacientů léčených lorlatinibem 74,7 měsíce. Stejně dlouhý byl u všech pacientů (včetně léčených lorlatinibem) medián OS (74,7 měsíce).

Kazuistika

Třicetiletý nekuřák, profesionální sportovec v té době bez jakýchkoli komorbidit a alergií se stal v červenci 2021 při jízdě na motorce účastníkem dopravní nehody. Rychlá záchranná služba ho následně převezla na Urgentní příjem Fakultní nemocnice Bulovka, kde byl komplexně vyšetřen. Kardiopulmonálně byl kompenzován, závažná traumata se neprokázala a pacient mohl být propuštěn do domácího ošetřování. Na skiagramu hrudníku však radiolog jako vedlejší nález popsal podezřelý ložiskový stín v pravém horním plicním poli. Muž byl proto odeslán do ambulance Kliniky pneumologie 3. LF UK a FNB k dovyšetření. Vzhledem k velmi suspektnímu nálezu jsme doplnili celotělové PET/CT (Obr. 1, 2), které prokázalo FDG-avidní tumor levé plíce s vícečetnými metastázami v plicích, lymfatických uzlinách a krčním obratli. Současně absolvoval také bronchoskopické vyšetření s ultrasonograficky naváděnou transbronchiální biopsií postižených uzlin v regiích 4L a 7. Histologicky byl prokázán nemalobuněčný plicní karcinom – adenokarcinom. Vzorek jsme také odeslali k NGS vyšetření prediktivních markerů, které prokázalo přítomnost mutace v genu pro anaplastickou lymfomovou kinázu (ALK). Mutace EGFR a ROS-1 byly negativní a PD-L1 exprese činila 5 %. Po doplnění magnetické rezonance hlavy jsme finální staging uzavřeli jako IVB klinické stadium – neresekabilní karcinom plic. Následně byl pacient cestou multidisciplinárního týmu indikován k terapii s brigatinibem, ALK inhibitorem druhé generace. Po bezproblémové iniciační fázi pokračoval ve standardním dávkování 1 tableta, 180 mg à 24 hodin. Od zahájení terapie letos v létě uběhnou již 3 roky. Pacient léčbu toleruje velmi dobře bez nutnosti přerušení. Epizodicky pozorujeme pouze asymptomatické elevace hladiny kreatinkinázy, které nás dočasně vedly k redukci dávky dle protokolu na 120 mg 1× denně. Při dlouhodobém sledování však tyto výkyvy časově korelují se zvýšenou svalovou zátěží a tréninkovým plánem nemocného, který je členem reprezentačního lakrosového týmu a s léčbou samotnou zřejmě nesouvisí. Při posledním kontrolním PET/CT v prosinci 2023 jsme zaznamenali stacionární téměř kompletní regresi nádorového postižení (Obr. 3, 4). Mladý muž pokračuje v zavedené terapii, studuje a žije spokojeným rodinným a rodičovským životem bez výraznějšího omezení.

Diskuze

Studie BRIGHTSTAR u předem definované skupiny pacientů prokázala potenciál lokální ablativní terapie u pacientů s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic, kteří odpověděli na léčbu brigatinibem. Studie však probíhala pouze v rámci jednoho centra na velmi malém vzorku pacientů a data nedosahují síly multicentrických, a hlavně randomizovaných studií. Nicméně studie dokazuje, že v individuálních případ je kombinace například radioterapie s cílenou léčbou možná.

Ostatně danou problematikou se zabývala celá řada odborníků v rámci EORTC-ESTRO OligoCare konsorcia v květnu 2023. Rozsáhlá systematická analýza dostupných literárních zdrojů byla provedena za účelem evaluace rizik toxicity kombinace stereotaktické radioterapie u pacientů léčených cílenou léčbou nebo imunoterapií. Výsledky se staly podkladem pro diskuzi řady mezinárodně uznávaných odborníků v rámci Delphi konsenzu, který však poukázal na složitost problematiky a doporučil prospektivní zkoumání jednotlivých indikací.

Zásadní otázkou zůstává, zda při radioterapii cílenou léčbu dočasně přerušovat, či pokračovat opravdu konkomitantně. Ve studii BRIGTSTAR pokračování léčby nemělo výraznější vliv na výslednou toxicitu, malý počet účastníků je však limitací.

U našich pacientů individuální zkušenosti máme, jedná se však o jednotky nemocných. Většinou se jednalo o radioterapii u oligoprogrese či v indikaci konsolidace.

U pacienta z výše zmíněné kazuistiky jsme zatím o konsolidační radioterapii neuvažovali, i když by počtem reziduí vstupní kritéria dle protokolu studie BRIGHTSTAR zřejmě splnil. V případě oligoprogrese budeme o možnostech radioterapie určitě diskutovat v rámci našeho multidisciplinárního týmu.

V případě jednoznačné, spíše polytopní progrese budeme s ohledem na nově publikované výsledky studie ALTA-1L uvažovat o indikaci lorlatinibu v další linii léčby.

Stejně tak jako ve studii BRIGHTSTAR se uvedené výsledky studie ALTA-1L opírají o malý počet pacientů. Nelze z nich proto vyvozovat jednoznačné závěry, nepochybně jsou však racionálním argumentem o úhradu požádat.

Závěr

Cílená terapie u pacientů s prediktivními markery je preferovaná léčebná modalita. Kombinace s lokální konsolidační terapií je zřejmě možná, nicméně je třeba velmi individuálního přístupu. Stejně tak při volbě další léčby v sekvenci.

LITERATURA

1. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010;363(18):1693-1703. doi: 10.1056/NEJMoa1006448. Erratum in: N Engl J Med. 2011;364(6):588. PMID: 20979469; PMCID: PMC3014291.

2. Bivona TG, Doebele RC. A framework for understanding and targeting residual disease in oncogene-driven solid cancers. Nat Med. 2016;22(5):472-478. doi: 10.1038/nm.4091. PMID: 27149220; PMCID: PMC5384713.

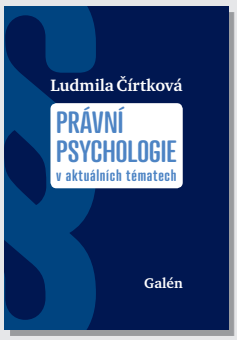
3. Yasir E, Gandhi S, Antonoff M, et al. BRIGHTSTAR: a pilot trial of local consolidative therapy (LCT) with brigatinib in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naïve ALK-rearranged advanced NSCLC. JCO. 2020;38:9624-9624. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9624.

4. Elamin Y, Gandhi S, Saad M, et al. OA22.04 BRIGHTSTAR Local Consolidative Therapy with Brigatinib in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve ALK-Rearranged Metastatic NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. 2023;18(11):S96.

5. Kroeze SGC, Pavic M, Stellamans K, et al. Metastases-directed stereotactic body radiotherapy in combination with targeted therapy or immunotherapy: systematic review and consensus recommendations by the EORTC-ESTRO OligoCare consortium. Lancet Oncol. 2023;24(3):e121-e132. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00752-5. PMID: 36858728.

6. Delmonte A, Ahn M, Ghosh S, et al. Real-World Treatment Patterns and Effectiveness of Subsequent Treatments Following First-line (1L) Brigatinib for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase Positive (ALK+) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) from ALTA-1L. ELCC 2024: Prague: Poster #38P.

KNIŽNÍ NOVINKA



Ludmila Čírtková

PRÁVNÍ PSYCHOLOGIE
v aktuálních tématech

Proč nás fascinuje násilí? Jak se z nenápadného muže stane masový vrah? Co vede jedince k násilí vůči druhému člověku? Proč nejvíc traumatizuje násilí ze strany blízké osoby? Komu lze věřit – údajnému pachateli, anebo údajné oběti? Proč se oběť nebránila? Proč oběti dlouho mlčí? Co vede oběť k loajalitě s pachatelem? Na tyto a další otázky hledá srozumitelné odpovědi kniha doc. PhDr. Ludmily Čírtkové, CSc., forenzní psycholožky, soudní znalkyně, akademické pracovnice a známé autorky odborných publikací.

Pojmy forenzní a kriminální psychologie jsou dnes známy i široké veřejnosti. Forenzní psychologie se primárně zaměřuje na aplikaci psychologie v trestním řízení. Kriminální psychologie se více zaměřuje na popis a výklad (teorii) kriminálního chování a také na viktimologické aspekty trestných činů. Mezi oběma oblastmi existují samozřejmě četné průsečíky. V odborné literatuře se v poslední době stále častěji objevuje termín právní psychologie, který obě oblasti zastřešuje. Odtud tedy i samotný název této knihy **Právní psychologie**.

Publikace seznamuje čtenáře se základy současné forenzní a kriminální psychologie, shrnuje vybraná témata, která dnes v této oblasti dominují. Poslouží lékařům a medicínským pracovníkům, kteří se zajímají o psychologické stránky zločinného jednání a jejich dopady, ale i vysokoškolským studentům. Inspiraci v ní mohou čerpat jak právníci různých profesí, tak psychologové a sociální pracovníci, kteří přicházejí s oběťmi a pachateli kriminality profesně do kontaktu.

Praha: Galén, 2023, 375 s. – První vydání, 155-225 mm, vázané, černobíle, 690 Kč, ISBN 978-80-7492-694-5

Kontakt: Galén, spol. s r. o., Na Popelce 3 144/10a, 150 00 Praha 5, tel. 602 139 914, e-mail: objednavky@galen.cz, www.galen.cz

mRNA vakcíny v léčbě melanomu

Linda Řandová[1], Ondřej Kodet[1, 2]
[1]Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha
[2]Anatomický ústav, 1. LF UK, Praha

Imunoterapie je jednou z klíčových forem léčby metastazujícího melanomu a adjuvantní terapie melanomu. Pro schopnost navození dlouhodobé terapeutické odpovědi je navzdory nižším léčebným odpovědím upřednostňována oproti cílené terapii BRAF a MEK inhibitory. Jedním z důvodů selhání imunoterapie je nedostatečná stimulace imunitního systému nádorově specifickými antigeny. mRNA vakcíny přináší nové možnosti při efektivnější stimulaci imunitního systému a navození specifické protinádorové imunitní reakce. Nejzásadnější je studie KEYNOTE-942, kde je porovnáván efekt 20 antigenní mRNA vakcíny v kombinaci s pembrolizumabem u kompletně resekovaného melanomu stadia III/IV. Prvotní výsledky ukazují slibný efekt jak při sledování do progrese onemocnění, tak i při hodnocení přežití do vzniku vzdálených metastáz. K ověření těchto výsledků bude však nutné vyčkat dlouhodobějšího sledování.

Klíčová slova: imunoterapie, checkpoint inhibitory, melanom, mRNA vakcína, neoantigeny.

mRNA vaccines in the treatment of melanoma

Immunotherapy is the crucial essential treatment of metastatic melanoma and melanoma adjuvant therapy. Despite lower treatment responses, its ability to induce a long-term therapeutic response is preferred over targeted therapy with BRAF and MEK inhibitors. One of the reasons for the failure of immunotherapy is insufficient immune system stimulation by tumour-specific antigens. mRNA vaccines bring new possibilities for more effective immune system stimulation and induction of a specific antitumor immune response. The most fundamental is the KEYNOTE-942 study, which compares the effect of a 20-antigen mRNA vaccine and pembrolizumab in completely resected stage III/IV melanoma. The initial results show a promising effect in progression-free and distant metastatic survival. However, waiting for a longer follow-up to verify these results will be necessary.

Key words: immunotherapy, checkpoint inhibitors, melanoma, mRNA vaccine, neoantigens.

Úvod

Imunoterapie je v současné době hlavním pilířem adjuvantní léčby melanomu i léčby metastazujícího melanomu (1). Zkušenosti s touto léčbou poukazují na relativně dlouhodobé terapeutické odpovědi, které jsou však zatíženy menším procentem terapeutických odpovědí než u cílené terapie BRAF a MEK inhibitory. V současné době je i u imunoterapie snaha o navýšení terapeutických odpovědí a zajištění efektivní léčby většímu počtu pacientů. V adjuvantním podání může být částečný průlom např. studie **KEYNOTE-716**, kde byla terapeutická indikace posunuta do klinického stadia II (resp. IIB a IIC). V této studii bylo ve 2letém sledování dosaženo přežití bez recidivy (RFS) u 81,2 % pacientů a přežití bez vzdálených metastáz dokonce u 88,1 % (HR 0,64 vs. placebo) pacientů (2, 3). Tyto nadějné výsledky jsou do značné míry podpořeny pou-

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(3):204-207**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.038**
Článek přijat redakcí: 23. 4. 2024
Článek přijat k tisku: 11. 5. 2024

doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.
ondrej.kodet@vfn.cz

žitím anti-PD-1 v nižším (prognosticky lepším) stadiu onemocnění. Podobně nadějné výsledky jsou i při neoadjuvantním podávání imunoterapie, a to např. při kombinaci anti-PD-1 a anti-CTLA-4 (ve studii **OpACIN** a **OpACIN-neo**), kde RFS se pohybuje při sledování 5 let okolo 70 % oproti 60 %, při podání stejné léčby v adjuvantním režimu a celkové přežití (OS) 90 % při neoadjuvantní léčbě oproti 70 % v adjuvanci (4). U metastazujícího melanomu jsou zatím nejlepší výsledky dosaženy při kombinaci anti-PD-1 a anti-CTLA-4 (nivolumabu a ipilimumabu), kdy ve studii **CheckMate 067**, bylo v 7,5letém sledování dosaženo 33 % pacientů přeživších bez progrese onemocnění (PFS) a 48 % pacientů s celkovým přežitím (OS) (5, 6). Navzdory těmto výsledkům je zejména v úvodu terapie poměrně velké procento pacientů, kteří na imunoterapii nevykazují žádnou nebo jen částečnou terapeutickou odpověď. Jednou z možných příčin selhání imunoterapie je nedostatečná stimulace imunitního systému nádorovými neoantigeny nebo i jejich nedostatečná produkce nádorovými melanocyty. mRNA protinádorové vakcíny mohou představovat účinný nástroj při stimulaci imunitního systému a společně s terapií checkpoint inhibitory může být navozena daleko účinnější protinádorová imunitní odpověď.

mRNA vakcína, princip a cíle

Již od 80.–90. let se mRNA začala využívat jako silný mediátor genové transkripce. Umělá indukce proteinové exprese díky použití mRNA v buněčných kulturách a myších modelech byla záhy široce použita ve výzkumu nádorů. Během dekády 1990–2000 bylo na preklinické úrovni provedeno několik pokusů o vývoj protinádorové vakcíny založené na mRNA s využitím indukované exprese zavedených nádorových antigenů, jako je karcinoembryonální antigen (CEA) a glykoprotein 100 (gp100). Nicméně vakcíny na bázi mRNA nebyly do propuknutí pandemie covidu-19 z velké části začleněny do klinické praxe, a to především kvůli nedostatku adekvátních vědeckých a technických prostředků k zajištění jejich imunogenního účinku a stability (7). Během posledních desetiletí se odborné znalosti týkající se výroby mRNA vakcín postupně zlepšovaly, což jim nakonec umožnilo stát se milníkem v primární ochraně proti nedávné pandemii SARS-CoV-2. Samotné protinádorové mRNA vakcíny zprostředkovávají prezentaci antigenu, protože jsou inkorporovány dendritickými buňkami, které následně exprimují na svém povrchu nádorové antigeny kódované specifickou mRNA ve vakcíně, čímž indukují aktivaci cytotoxických CD8+ i pomocných CD4+ T-lymfocytů a zároveň zvyšují uvolňování zánětlivých mediátorů. Představují tedy slibný způsob doručení genetické informace imunitním buňkám bez zásahu do struktury jaderné DNA nebo trvalého ovlivnění exprese buněčného proteinu. Hlavním důvodem je, že mRNA neproniká do jádra buňky, což by mohlo vyvolat nepatřičné (nebezpečné) mutace. Kromě toho může být mRNA přenesena bez virových nebo plazmidových vektorů, je přirozeně rozpuštěna hostitelskou buňkou a její produkce je méně nákladná ve srovnání s terapeutiky obdobnou DNA, to umožňuje ještě bezpečnější podávání a produkci těchto vakcín ve velkém měřítku (8). Jak již bylo zmíněno, stabilita těchto vakcín je klíčem k účinné vakcinaci pomocí mRNA a to především díky křehké povaze mRNA a rozsáhlé přítomnosti extracelulárních RNáz, které snadno tyto molekuly degradují. Vytvoření robustní mRNA vakcíny lze dosáhnout začleněním 5′ a 3′ netranslatovaných oblastí, které zahrnují kódující oblast, čímž se zabrání její degradaci. K další stabilizaci sekvence mRNA se používá překrytí (methylací) 5′ oblasti a připojení poly(A) konce (sekvence více adenosinmonofosfátů) k 3′ oblasti (9). Na rozdíl od vakcinace v primární ochraně před infekčním onemocněním se pomocí protinádorových mRNA vakcín snažíme posílit protinádorovou imunitní reakci (nádorově) specifickou stimulací příslušným antigenem, který je specifický pro daný nádor.

Cílové proteiny kódované sekvencemi mRNA vakcín zkoumané v oblasti onkologie patří do jedné ze tří hlavních kategorií (10–12):

i) neoantigeny nebo mutované proteinové části exprimované výlučně nádorem v důsledku změn DNA, alternativního sestřihu mRNA nebo posttranskripčních změn. Vyznačují se vysokou a nádorově specifickou imunogenicitou a mohou být spojeny s typem nádoru nebo mohou být dokonce personalizovanými antigeny specifickými pro pacienta;
ii) antigeny asociované s nádorem, které se mohou nacházet na normální tkáni, jejichž exprese se kvantitativně nebo strukturálně odchyluje od normálních vzorců, jako je MAGE-A3 (číslo rodiny MAGE A3), NY-ESO-1 (karcinom dlaždicových buněk jícnu1), tyrosináza, TPTE (transmembránová fosfatáza s homologií tenzinu) a gp100;
iii) zánětlivé mediátory, buď chemokiny extracelulárně vylučované, jako je IL-12 (interleukin-12) a GM-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů), nebo exprimované na buněčném povrchu, jako je TLR4 (toll-like receptor 4).

Izolace výše uvedených proteinů a sekvencí mRNA a rozpoznání nejvíce imunogenních neoantigenů a odpovídajících změn DNA umožnilo vytvoření vhodných templátů DNA, které lze použít při výrobě různých mRNA vakcín.

Preklinické experimentální použití

mRNA vakcíny byly použity v celé řadě preklinických studií, které dokázaly zajímavé protinádorové a imunogenní vlastnosti v *in vitro* i *in vivo* experimentech. Oberli a jeho kolegové stabilizovali mRNA vakcínu lipidovými nanočásticemi fosforečnanu vápenatého, a tím dosáhli zlepšeného účinku mRNA vakcíny kódující gp100 a TRP-2 (s tyrozinázou související protein 2), která byla podána v melanomovém myším modelu s imunokompetentní myší B16F10. Očkování vyvolalo významné zmenšení nádoru a zároveň prodloužilo přežití léčených myší (13, 14). V roce 2018 Wang a kolegové popsali úspěšnou *in vitro* transfekci dendritických buněk pomocí vakcíny obsahující mRNA kódující TRP-2 a inhibující siRNA (silencing RNA) expresi PD-L1. V myším melanomovém modelu pak došlo k posílení tvorby specifických $CD8^+$ T lymfocytů v lymfatických uzlinách a zpomalení růstu nádorů. Nebyl ale prokázán synergický vliv mRNA vakcíny proti TRP-2 v kombinaci s anti-PD-1 monokolonální protilátkou (15).

Z dalších prací lze zmínit experiment s použitím mRNA vakcíny opět kódující TRP-2 a ovalbumin, protein vaječného bílku, o kterém se ukázalo, že zvyšuje rozpoznání neoantigenu především cytotoxickými $CD8^+$

T lymfocyty. Tyto poznatky byly ověřeny v myším modelu s paralelně použitým anti-PD-1 inhibitorem, kde kompletní odpovědi dosáhlo 40 % léčených myší. Navíc bylo prokázáno, že tato očkovací látka byla schopna navodit dlouhodobou imunitní odpověď. Při pokusech u očkovaných myší indukovat opětovně metastatický nádorový růst, došlo jen k částečné progresi oproti neočkovaným myším (16).

mRNA vakcíny v klinických studiích

V terapii melanomu se tyto vakcíny začínají objevovat překvapivě již od roku 2006. mRNA vakcíny byly podávány pacientům s pokročilým melanomem v kontextu několika klinických studií fáze I/II. Již v roce 2006 byla intranodálně nebo intradermálně injikována 22 pacientům s maligním melanomem vakcína sestávající z autologních dendritických buněk derivovaných z monocytů, *ex vivo* stimulovaných autologní nádorovou mRNA. Imunitní reakce specifická pro vakcínu, charakterizovaná expanzí T lymfocytů s produkcí interferonu-γ, byla pozorována u devíti z 19 pacientů. Intradermální nebo intranodální podání vyvolalo imunitní odpověď u 70 % (7/10) a u 25 % (3/12) léčených pacientů. Později byly u devíti respondentů hlášeny imunospecifické $CD4^+$ a $CD8^+$ T buněčné reakce proti neoantigenům kódovaným vakcinační mRNA (17).

V roce 2009 byla publikována studie s použitím přímého intradermálního podání protaminem stabilizované mRNA kódující melanomové antigeny (Melan-A, tyrosináza, gp100, MAGE-A1, MAGE-A3, Survivin) u 21 pacientů s metastazujícím melanomem. Jednalo se o první studii, kde byly použity specifické melanocytární či melanomové antigeny. Vakcinace byla dobře tolerována a nevyvolávala žádné nežádoucí účinky stupně 3–4. U očkovaných pacientů byla výrazně omezena cirkulace regulačních a myeloidních supresorových buněk. Specifická imunitní reakce T lymfocytů proti antigenům vakcíny byla zaznamenána u dvou ze čtyř hodnotitelných pacientů a úplná odpověď byla pozorována u jednoho ze sedmi pacientů (18).

V další pilotní studii byly použity dendritické buňky elektroporované TriMix mRNA vakcínou kódující ligand CD40 (protein buněčného povrchu CD+ T lymfocytů , zprostředkující antigen-specifickou reakci), konstitutivně aktivní toll-like receptor 4 (hematopoetický a nehematopoetický povrchový antigen zprostředkující rozpoznání exogenních a endogenních antigenů) a CD70 (nádorový kontrolní imunitní antigen). Tyto stimulované dendritické buňky byly transfekovány mRNA kódující antigeny asociovanými s melanomem (MAGE-A3, MAGE-C2, tyrosináza nebo gpl00). Takto připravené dendritické buňky byly podávány 35 pacientům s inoperabilním melanom stadia III/IV. I když samotná vakcinace nepřinesla žádné objektivní odpovědi, bylo prokázáno, že po stimulaci interferonem alfa-2b byly jak v periferní krvi, tak v biopsiích z metastáz prokázány stimulované T-lymfocyty. Mezi 14 hodnotitelnými pacienty byly zaznamenány dvě úplné a jedna částečná objektivní odpověď a u čtyř pacientů bylo dosaženo stability onemocnění (19). Tato pilotní studie sice nepřinesla zásadnější zlom v počtu terapeutických odpovědí, ale poukázala na techniky zvládnutí specifické stimulace imunitního systému externě podanými nádorovými neoantigeny a *in vitro* stimulovanými dendritickými buňkami.

Ve snaze rozšířit spektrum neoantigenů spojených s melanomem, které by bylo možné aplikovat na mRNA vakcíny, bylo porovnáno 471 vzorků melanomů s 812 vzorky normální kůže. Bylo identifikováno celkem pět potenciálně možných nádorových antigenů (PTPRC, SIGLEC10, CARD11, LILRB1, ADAMDEC1). Vyšší exprese těchto pěti antigenů v melanomu byla spojena s robustnější nádorovou imunitní infiltrací a zlepšeným OS pacienta, zatímco nižší hladiny exprese a kratší doba přežití byly spojeny s imunogenně „chladnými" melanomy (s malým zánětlivým infiltrátem). Takové studie přispívají k rozpoznání vysoce imunogenních antigenů, které by mohly sloužit jako základ pro konstrukci nových mRNA vakcín (20).

Zatím asi největší studie s použitím mRNA vakcíny je KEYNOTE-942 (NCT03897881). Tato adjuvantní studie probíhá ve fázi IIb a první údaje ukazují na povzbudivé výsledky. V této studii byla pacientům (157 pacientů) s kompletně chirurgicky odstraněným melanomem stadia III/IV podávána kombinace personalizované mRNA vakcíny kódující 20 různých mutovaných neoantigenů a anti-PD-1 protilátky pembrolizumabu ve srovnání s léčbou pembrolizumabem v monoterapii. Kombinovaná léčba byla podána pacientům v poměru 2 : 1 oproti monoterapii pembrolizumabem. Vakcína mRNA-4157 byla podávána intramuskulárně (maximálně devět dávek) a pembrolizumab intravenózně (maximálně 18 dávek) ve 3týdenních cyklech. Podle nedávno publikovaných dat se zdá, že pacienti, kteří dostávají adjuvantní léčbu pembrolizumabem v kombinaci s vakcínou mRNA-4157/V940, mají o 44 % nižší riziko relapsu onemocnění nebo úmrtí ve srovnání s pacienty léčenými jen monoterapií pembrolizumabem (míra rizika (HR) = 0,56, 95%; interval spolehlivosti (CI), 0,31–1,08; p = 0,0266). Po 18 měsících sledování byl RFS 79 % (95% CI 69,0–85,6) na kombinaci vakcíny a pembrolizumabu, oproti 62 % (95% CI 46,9–74,3) na monoterapii pembrolizumabem. Ještě lepší výsledky byly dosaženy při hodnocení přežití do vzniku vzdálených metastáz (DMFS). V intervalu 18 měsíců dosáhlo DMFS 92 % pacientů na kombinaci vakcíny a pembrolizumabu (95% CI 84,2–95,8) oproti 77 % na monoterapii pembrolizumabem (95% CI 61,0–86,8). Závažné nežádoucí účinky související s léčbou byly hlášeny u 14,4 % pacientů na kombinaci a u 10 % pacientů na monoterapii. Poměrně zásadní je i výsledek sledování PFS u pacientů s vysokým mutačním zatížením nádoru (TMB) a bez něj. U pacientů s vysokým TMB je obecně imunoterapie daleko efektivnější. V této studii byla pozorována obdobná míra rizika (HR) u pacientů s vysokým mutačním zatížením 0,652 (95%; CI 0,284–1,494) a 0,586 (95%; CI 0,243–1,415). Z dalších biomarkerů možného selhání imunoterapie je exprese PD-L1. Při porovnání efektu kombinované terapie a monoterapie pembrolizumabem nebyl pozorován výraznější rozdíl v efektu léčby u pacientů s expresí PD-L1 a bez exprese (21). Tyto dílčí poznatky tak dokumentují poměrně slušnou aktivaci protinádorové imunitní odpovědi navzdory nepříznivým prognostickým faktorům.

Závěr

Dosavadní výsledky studie KEYNOTE-942 se podle mnohých odborníků dají přirovnat k „objevení penicilinu" v terapii melanomu. V roce 2024 se připravuje fáze III této studie.

I když jsou tyto výsledky velice slibné, bude nutné vyčkat hodnocení na větším souboru pacientů, a především při dlouhodobém sledování. Další významným faktorem bude i zhodnocení efektu v léčbě metastazujícího, neresekovatelného melanomu. Zásadním pokrokem této léčby je možnost personalizované medicíny, a navíc klíč k překonání jednoho mechanismu rezistence na terapii *checkpoint* inhibitory, a to nízkou schopnost nádoru stimulovat imunitní systém nádorovými neoantigeny (22).

LITERATURA

1. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2019. Eur J Cancer [Internet]. 2020;126:159-177.
2. Long GV, Luke JJ, Khattak MA, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2022;23(11):1378-1388.
3. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet (London, England) [Internet]. 2022;399(10336):1718-1729.
4. Versluis JM, Menzies AM, Sikorska K, et al. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials. Ann Oncol. 2023;34(4):420-430. doi: 10.1016/j.annonc.2023.01.004. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36681299.
5. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol [Internet]. 2022;40(2):127.
6. Updated Data for First-Line Immunotherapy Combinations Reinforce Their Value in Metastatic Melanoma | ASCO Daily News [Internet]. Available from: https://dailynews.ascopubs.org/do/updated-data-first-line-immunotherapy-combinations-reinforce-their-value-metastatic.
7. Payandeh Z, Yarahmadi M, Nariman-Saleh-Fam Z, et al. Immune therapy of melanoma: Overview of therapeutic vaccines. J Cell Physiol [Internet]. 2019;234(9):14612-14621.
8. Van Hoecke L, Verbeke R, Dewitte H, Lentacker I, Vermaelen K, Breckpot K, et al. mRNA in cancer immunotherapy: beyond a source of antigen. Mol Cancer [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Apr 20];20(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33658037/.
9. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, et al. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2018;17(4):261-279.
10. Gjerstorff MF, Kock K, Nielsen O, et al. MAGE-A1, GAGE and NY-ESO-1 cancer/testis antigen expression during human gonadal development. Hum Reprod [Internet]. 2007;22(4):953-960.
11. Niemi JVL, Sokolov AV, Schiöth HB. Neoantigen Vaccines; Clinical Trials, Classes, Indications, Adjuvants and Combinatorial Treatments. Cancers (Basel) [Internet]. 2022;14(20).
12. Hu Z, Leet DE, Allesøe RL, et al. Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma. Nat Med [Internet]. 2021;27(3):515-525.
13. Reichmuth AM, Oberli MA, Jeklenec A, et al. mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. Ther Deliv. 2016;7(5):319-334.
14. Oberli MA, Reichmuth AM, Dorkin JR, et al. Lipid Nanoparticle Assisted mRNA Delivery for Potent Cancer Immunotherapy. Nano Lett [Internet]. 2017;17(3):1326-1335.
15. Wang Y, Zhang L, Xu Z, et al. mRNA Vaccine with Antigen-Specific Checkpoint Blockade Induces an Enhanced Immune Response against Established Melanoma. Mol Ther [Internet]. 2018;26(2):420-434.
16. He M, Huang L, Hou X, et al. Efficient ovalbumin delivery using a novel multifunctional micellar platform for targeted melanoma immunotherapy. Int J Pharm [Internet]. 2019;560:1-10.
17. Kyte JA, Mu L, Aamdal S, et al. Phase I/II trial of melanoma therapy with dendritic cells transfected with autologous tumor-mRNA. Cancer Gene Ther [Internet]. 2006;13(10):905-918.
18. Weide B, Pascolo S, Scheel B, et al. Direct injection of protamine-protected mRNA: results of a phase 1/2 vaccination trial in metastatic melanoma patients. J Immunother [Internet]. 2009;32(5):498-507.
19. Wilgenhof S, Van Nuffel AMT, Corthals J, et al. Therapeutic vaccination with an autologous mRNA electroporated dendritic cell vaccine in patients with advanced melanoma. J Immunother [Internet]. 2011;34(5):448-456.
20. Ping H, Yu W, Gong X, et al. Analysis of melanoma tumor antigens and immune subtypes for the development of mRNA vaccine. Invest New Drugs [Internet]. 2022;40(6): 1173-1184.
21. Weber JS, Carlino MS, Khattak A, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. Lancet (London, England) [Internet]. 2024;403(10427):632-644.
22. Bafaloukos D, Gazouli I, Koutserimpas C, et al. Evolution and Progress of mRNA Vaccines in the Treatment of Melanoma: Future Prospects. Vaccines [Internet]. 2023;11(3).

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

Aktuální možnosti léčby HER2+ metastatického kolorektálního karcinomu

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

Metastatický kolorektální karcinom je v současnosti stále nevyléčitelné onemocnění. Nicméně díky pokrokům v systémové terapii se medián přežití pacientů významně prodlužuje. Prodlužování celkového přežití je podmíněno více personalizovanou terapií dle ne/přítomnosti molekulárních alterací. Jednou z těchto relativně nově zkoumaných alterací a novým cílem terapie je HER2 pozitivní metastatický kolorektální karcinom. Cílem tohoto článku je podat stručný přehled současných možností léčby této specifické podskupiny.

Klíčová slova: metastastatický kolorektální karcinom, HER2 amplifikace, cílená terapie.

Current treatment options of HER2+ metastatic colorectal carcinoma

Metastatic colorectal cancer is currently still an incurable disease. However, thanks to advances in systemic therapy, the median survival of patients is increasing. The prolongation of overall survival is due to more personalized therapy according to the absence/presence of molecular alterations. One of these relatively newly investigated alterations and a novel target for therapy is HER2-positive metastatic colorectal cancer. The aim of this article is to provide a brief overview of current therapeutic options for this specific subset of metastatic disease.

Key words: metastatic colorectal cancer, HER2 amplification, targeted therapy.

Úvod

Kolorektální karcinom je třetí nejčastější malignitou a druhou hlavní příčinou úmrtí na nádorové onemocnění celosvětově (1). I přes efektivní screening kolorektálního karcinomu je i v současnosti přibližně 25 % pacientů diagnostikováno ve stadiu metastatického onemocnění (mCRC) a přibližně 50 % pacientů s časným onemocněním po potenciálně kurabilní terapii dospěje do metastatického stadia. I přes to, že mCRC je v současnosti nevyléčitelné onemocnění, medián přežívání pacientů se prodlužuje díky pokrokům v molekulární biologii a genetice, které vedou k identifikaci specifických subtypů onemocnění. Na základě znalosti prediktivních a/nebo prognostických markerů (Ras, Braf, pMMR/MSS, dMMR/MSI-H) jsme schopni lépe personalizovat terapii.

V současnosti se ukazuje, že mCRC je velmi heterogenní onemocnění, kde jsou mimo Ras, Braf, MSS, MSI-H přítomny další alterace zastoupené řádově v jednotkách procent (2). Z řady studií máme důkazy o přínosu cílené terapie pro tyto podskupiny v rámci tzv. tumor agnostického přístupu. Jednou z těchto podskupin je i tzv. HER2 pozitivní (HER2+) mCRC, kde v současnosti přibývá důkazů možnostech specifické cílené terapie pro tuto populaci pacientů.

HER2 a mCRC

HER2 onkogen (ERBB2) je lokalizován na dlouhém raménku 17 chromozomu (17q12) a kóduje transmembránový glykoproteinový receptor s vlastní tyrosinkinázovou aktivitou (3). HER2 onkogen na rozdíl od ostatních

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(3):208-212**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.039**
Článek přijat redakcí: 17. 4. 2024
Článek přijat k tisku: 5. 5. 2024

MUDr. Marián Liberko
marian.liberko@fnkv.cz

členů HER/EGFR/ERBB rodiny nemá vlastní ligand, kterého navázáním by došlo k jeho aktivaci. Aktivace je zprostředkována homo-, heterodimerizací s jinými receptory rodiny EGFR (HER1/EGFR, HER3, HER4) s následným přenosem signálu do buňky s aktivací řady drah vedoucích k proliferaci, diferenciaci, inhibici apoptózy a nádorové progresi (4, 5).

HER2+ CRC je onemocnění, které představuje asi 2 % všech CRC a 5 % wtRas mCRC (6). Retrospektivní analýza 1 730 nádorů tlustého střeva prokázala rostoucí prevalenci HER2 overexprese/amplifikace od pravého kolon k levému kolon a rektu, což je dalším důkazem, že genomické alterace u pacientů s CRC se kontinuálně mění v závislosti na lokalizaci ve střevě a naše arbitrární dělení na pravou a levou stranu je poměrně velkým zjednodušením komplexnosti tohoto onemocnění (7). Obecně platí, že přítomnost dvou řídících mutací v nádorové buňce je velmi vzácná a důkazem toho je i raritní současná přítomnost HER2 overexprese a/nebo amplifikace HER2 a mtRas statutu (8). Vyšší míra zastoupení HER2 mCRC, je typicky pozorována u levostranných nádorů tlustého střeva ve shodě s vyšší mírou wtRas statutu v této oblasti (8). Cenaj et al. prokázali, že přítomnost HER2 amplifikace je korelována s nepřítomností Ras, nebo Raf mutace ($p = 0{,}0001$). Konkrétně, 62 (71 %) z 87 HER2 nonamplifikovaných případů, mělo alespoň jednu hotspot mutaci v Kras, Nras, Braf, nebo PIK3CA genech. Na druhou stranu pouze 3 (20 %) z 15 HER2 amplifikovaných případů mělo alteraci v těchto genech (konkrétně 2 případy mtKras a jeden PIK3CA) (9). Existují i další práce které dokládají skutečnost, že HER2 amplifikace je častější v případě wtKras, wtNras, wtBraf nádorů (2,1–5,4 % případů) a méně častá v případě mtKras, mtNras, mtBraf nádorů (pozorováno v 0,2–1,4 % případů) (10).

Z klinického hlediska se ukazuje, že přítomnost HER2 amplifikace v případě mCRC je spojena s vyšší frekvencí výskytu metastáz plic a centrálního nervového systému (11, 12, 13).

Laboratorní diagnostika HER2

HER2 overexprese a amplifikace je rutinně vyšetřována pomocí imunohistochemie a fluorescenční in situ hybridizace (FISH) a je standardizována pro pacienty s karcinomy prsu a žaludku. Standard pro vyšetřování HER2 pozitivity v případě mCRC se vyvíjel postupně a prvně byl aplikován k výběru pacientů do studie HERACLES, kde byla kritéria HER2 pozitivity pro karcinom prsu a žaludku adaptována na populaci pacientů s mCRC; jedná se o tzv. HERACLES diagnostická kritéria (14). V současnosti se za standardní metodu HER2 testování považuje imunohistochemie, FISH a NGS. Základním vyšetřením je stanovení overexprese HER2 pomocí imunohistochemie, kde za HER2 3+ onemocnění je považována přítomnost HER2 overexprese u > 50 % nádorových buněk. HER2 3+ overexprese je definována jako intenzivní membránové barvení, které může být cirkumferenční, bazolaterální, nebo laterální. Pacienti s HER2 2+ overexpresí by měli být reflexně testování pomocí FISH. Amplifikace HER2 pomocí FISH je považována za pozitivní v případě, kdy je poměr HER2 : CEP17 > 2 u více než 50 % buněk (14). Další možností stanovení HER2 amplifikace je NGS s vysokou mírou korelace s HER2 overexpresí (9).

Nicméně na ASCO GI 2024 byl prezentován poster, který hodnotil konkordanci HER2 v populaci pacientů s mCRC v rámci studie MOUNTAINEER, s využitím algoritmu HER2 testování pro karcinom prsu, nebo žaludku. Studie prokázala 100 % konkordanci HER2 statutu s využitím jednoho nebo druhého algoritmu. Autoři toto pozorování uzavřeli konstatováním, že oba přístupy mohou být použity k identifikaci pacientů s mCRC vhodných pro anti-HER2 terapii do doby dostupnosti FDA-schváleného HER2 testu specificky pro populaci mCRC pacientů (15).

Stanovení HER2 overexprese a/nebo amplifikace je doporučováno i recentními ESMO guidelines již vstupně při diagnóze mCRC s vědomím, že případná anti-HER2 terapie může být zvažována u pacientů až ve vyšších liniích léčby (16).

Prediktivní a prognostický význam HER2

Přítomnost HER2 amplifikace je obecně přijímána jako negativní prediktor účinnosti anti-EGFR terapie v léčbě mCRC. Raghav et al. hodnotili význam přítomnosti HER2 amplifikace na efektivitu anti-EGFR terapie. Jednalo se o populaci 90 pacientů (kohorta 1, kde HER2 amplifikace byla identifikována pomocí FISH), kteří po progresi na 1. linii non anti-EGFR léčby, byli ve 2., nebo 3. linii léčeni anti-EGFR preparáty. V této populaci autoři prokázali, že pacienti s HER2 amplifikací měli signifikantně kratší PFS ve srovnání s pacienty bez HER2 amplifikace (2,8 měsíce vs. 8,1 měsíce, HR 7,05, $p < 0{,}001$) v případě léčby anti-EGFR preparáty. Populace 70 pacientů (kohorta 2, kde HER2 amplifikace byla identifikována pomocí NGS) byla tvořena opět pacienty, kteří po progresi na 1. linii non anti-EGFR léčby, byli ve 2., nebo 3. linii léčeni anti-EGFR preparáty. Výsledky této kohorty 2 jsou prakticky identické s výše uvedenými pro kohortu 1 (konkrétně: 2,8 měsíce vs. 9,3 měsíce, HR 10,66, $p < 0{,}001$). Na druhou stranu, pacienti, kteří byli léčeni terapií, která neobsahovala anti-EGFR preparáty, měli podobný PFS bez ohledu na přítomnost, nebo nepřítomnost HER2 amplifikace (9,7 měsíce vs. 11,1 měsíce, HR 1,01, $p = 0{,}97$) (17). Obdobné výsledky byly reportovány italskými autory, kdy HER2 amplifikace byla negativním prediktorem benefitu anti-EGFR preparátů. Pacienti s HER2 amplifikací měli nižší míru objektivních odpovědí (ORR) 31,2 % vs. 46,9 %) a kratší PFS (5,7 měsíce vs. 7,0 měsíce) (18). Počtem pacientů největší a zcela recentní je práce zahrnující 594 pacientů léčených anti-EGFR preparáty, která prokázala 2,84násobně vyšší riziko progrese a smrti u pacientů HER2+ vs. HER2-. Je nutno podotknout, že se jednalo o značně heterogenní populaci, kdy pacienti byli léčeni anti-EGFR preparáty v rozmezí 1–5 linie léčby, a někdy se jednalo i o monoterapii anti-EGFR preparáty (19).

Na druhou stranu, na rozdíl od obecně přijímané HER2 amplifikace jako negativního prediktivního faktoru efektivity anti-EGFR preparátů, je prognostický význam HER2 amplifikace v současnosti nejasný. V rámci stadia III CRC, byl prokázán vliv HER2 alterace na kratší dobu do vzniku recidivy (HR 1,55, $p = 0{,}04$) a celkové přežívání (HR 1,57, $p = 0{,}05$) (20). Další retrospektivní analýzy velkých souborů pacientů napříč stadii CRC ale neprokázaly signifikantní asociaci mezi HER2 statusem a přežíváním (21).

Amplifikace HER2 je v onkologii dobře známý terapeutický cíl u nádorů prsu, kde je tato terapie spojena s významným klinickým benefitem pro pacienty v monoterapii, případně i v kombinacích. V případě mCRC

nám výsledky z preklinických studií ukazují, že monoterapie anti-HER2 preparáty v případě mCRC je spojena s malým efektem, zatímco benefit je pozorován v případě kombinace anti-HER2 preparátů (22).

HERCALES-A trial

Jednou z prvních studií hodnotících benefit anti-HER2 terapie u pacientů s mCRC byla italská studie fáze II, HERACLES-A, hodnotící efektivitu duální anti-HER2 blokády trasuzumabem a lapatinibem u značně předléčených pacientů (medián linií 5 a 74 % pacientů mělo > 4 linie léčby pro mCRC) s HER2 amplifikací. Autoři hodnotili 914 pacientů s mCRC, kdy HER2 amplifikace byla prokázána u 48 (5 %) z nich a do studie bylo zařazeno 27 pacientů. Pacienti byli léčeni nasycovací dávkou 4 mg trastuzumabu s následnou aplikací 2 mg trastuzumabu v týdenních intervalech a současně užívali 1 000 mg lapatinibu kontinuálně do progrese, resp. nepřijatelné toxicity. Míra ORR byla 30 % a jeden (4 %) pacient dosáhl kompletní remise při mediánu sledování 94 týdnů. Navíc 12 (44 %) pacientů mělo stabilizaci onemocnění s výslednou kontrolou onemocnění u 74 % zařazených pacientů. Medián PFS byl 21 týdnů a 9 (33 %) pacientů nemělo progresi ani po 6 měsících. Z nežádoucích účinků byly nejčastěji reportovány průjem (78 %), vyrážka (44 %) a únava (33 %) (23). Byly reportovány již i výsledky dlouhodobého sledování (6,7 let), které potvrdily benefit této terapie, kdy pacienti měli mPFS 4,7 měsíce a mOS 10 měsíců. Autoři navíc prokázali významný výskyt metastáz v CNS v této populaci pacientů (6–19 %) pacientů) (24).

HERCALES-B trial

HERACLES-B, je další italskou studií fáze II, ve které investigátoři hodnotili efektivitu duální anti-HER2 terapie (pertuzumab a T-DM1). I v této studii se jednalo o velmi předléčenou populaci mCRC pacientů, 48 % pacientů bylo léčeno > 4 liniemi léčby. V této studii pacienti obdrželi standardní nasycovací dávku 840 mg pertuzumabu s následnou udržovací dávkou 420 mg pertuzumabu. T-DM1 byly podáván v dávce 3,6 mg/kg. Kombinovaná terapie byla podávána v intervalu à 3 týdny. V rámci studie bylo hodnoceno 31 pacientů s ORR 9,7 %, což ale nesplnilo předefinovaný cíl ORR > 30 %. Nicméně 21 (67,7 %) z 31 pacientů dosáhlo stabilizaci a mPFS byl i přes nízké ORR zajímavých 4,1 měsíce, a proto komentář autorů studie vyzněl ve prospěch této kombinace jako další možnosti terapie (25).

MyPathway trial

MyPathway trial je basket trial fáze II, který hodnotil efektivitu trastuzumabu a pertuzumabu v populaci chemorefrakterního mCRC (medián předchozích linií byl 4). Do studie bylo zařazeno 57 pacientů a primárním cílem byl ORR. Studie splnila primární cíl, když ORR byl 32 % (byla pozorována 1 (2 %) kompletní odpověď). Medián PFS byl 2,9 měsíce v celkové populaci. Tato studie současně prokázala různou odpověď na anti-HER2 terapii v závislosti od Ras statutu. ORR byl 40 % u pacientů s wtRas nádory a pouze 8 % v případě přítomnosti mtRas. Obdobně, wtRas populace měla delší mPFS ve srovnání s mtRas (5,3 vs. 1,4 měsíce). V rámci této exploratorní analýzy byl prokázán i delší mOS ve wtRas populaci (14 vs. 8,5 měsíce). I v této studii byla toxicita anti-HER2 terapie obdobná, jak bylo pozorováno dříve (průjem, vyrážka, únava) (26).

TAPUR trial

TAPUR trial je basket trial fáze II, který hodnotil podobně jako MyPathway trial efektivitu kombinace trastuzumab a pertuzumab u chemorefrakterního mCRC (> 80 % pacientů mělo > 3 linií přechozí terapie), nicméně kromě pacientů s HER2 amplifikací (n = 28), byl hodnocen efekt této kombinace i v populaci s HER2 mutacemi (n = 10). V populaci mCRC s HER2 amplifikací byla potvrzena efektivita kombinace, ORR byl 25 % a kontrola onemocnění u 52 % pacientů; mPFS byl 17,2 týdnů, mOS byl 60 týdnů. Tyto slibné výsledky ale nebyly potvrzeny v populaci mCRC pacientů s HER2 mutacemi (ORR 0 % a kontrola onemocnění 10 %). I zde se potvrdil negativní prediktivní význam současně přítomného mtRas statutu na efekt duální anti-HER2 terapie (27).

TRIUMPH trial

TRIUMPH trial studie fáze II, je třetí studii po MyPathway a TAPUR, která testovala efektivitu kombinace trastuzumab a pertuzumab u pacientů s chemorefrakterním mCRC. Studie zahrnovala 30 pacientů. Odlišná od předchozích studií byla skutečnost, že do studie byli zařazováni pacienti s prokázanou HER2 amplifikací v nádoru a/nebo s prokázanou HER2 amplifikací v ctDNA. Studie prokázala vysokou míru konkordance HER2 amplifikace mezi tkání a ctDNA (83 %). Studie potvrdila výsledky předchozích studií, ORR byl 30 % v případě HER2 amplifikace v nádoru a 28 % v případě amplifikace HER2 v ctDNA. Velmi podobné, mezi HER2 amplifikaci v nádoru vs. ctDNA, byly i výsledky mPFS (4,0 vs. 3,1 měsíce) a mOS (10,1 vs. 8,8 měsíce). Současně i tato studie potvrdila negativní prediktivní vliv současně přítomného mtRas statutu na efektivitu anti-HER2 terapie. Studie je navíc důkazem možného využití tzv. liquid biopsy při zvažování anti-HER2 terapie, zejména v případě nedostupnosti tkáně (28).

MOUNTAINEER trial

MOUNTAINEER trial, studie fáze II, hodnotila efektivitu tucatinibu v kombinaci s trastuzumabem. Do studie bylo zařazeno celkem 117 pacientů. Vzhledem ke známému negativnímu prediktivnímu vlivu mtRas statutu byli do studie zařazováni pouze pacienti s wtRas statutem. Medián předchozích linií pro mCRC byl 3. Tucatinib byl podáván dávce 300 mg 2× denně a trastuzumab v nasycovací dávce 8 mg/kg, s následnou udržovací dávkou 6 mg/kg à 3 týdny do progrese, resp. nepřijatelné toxicity. Výsledky této kombinace jsou velmi povzbudivé, kdy ORR byl 38,1 % a 3 (4 %) pacienti dosáhli kompletní odpovědi. Kontrola onemocnění byla 71 %. Délka trvání odpovědi byla 12,4 měsíce. Medián PFS byl 7,0 měsíce a mOS byl 24,1 měsíce. Navíc, 12měsíční PFS rate byl 34,2 % a 12měsíční OS rate byl 51,3 %. I v této studii hlavní toxicitou byla kombinace průjmů, vyrážky a únavy. Vzhledem k těmto velmi povzbudivým výsledkům tato kombinace obdržela FDA registraci pro pacienty s HER2+, wtRas mCRC (29).

DESTINY-CRC 01 a 02 trial

Trastuzumab deruxtecan, konjugát protilátky a léčiva (inhibitoru topoizomerázy I), je v posledních letech vedle imunoterapie další velmi úspěšnou onkologickou molekulou, která vede až k nečekaně dob-

rým výsledkům v terapii například HER2+ karcinomu prsu (včetně HER2-low), HER2+ karcinomu žaludku, endometria, žlučových cest a vedla k registraci trastuzumab deruxtecanu v dubnu 2024 jako tumor agnostické terapie HER2+ nádorů. Jedná se o první tzv. antibody drug conjugate, který obdržel tuto registraci.

V rámci mCRC byl trastuzumab deruxtecan testován ve studii fáze II, DESTINY-CRC 01, v populaci chemorefrakterního mCRC (medián předchozích linií léčby byl 4). Studie měla 3 kohorty: kohorta A (53 pacientů) s HER2 overexpresí IHC3+ a IHC2+ a FISH+, kohorta B (15 pacientů) s IHC2+ a FISH-, kohorta C (18 pacientů) s IHC1+. Důležité je zmínit, že na rozdíl od všech předchozích uvedených studií, byli v této studii zařazování i pacienti, kteří již v minulosti byli anti-HER2 terapií léčeni (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, tucatinib). Trastuzumab deruxtecan byl podáván v dávce 6,4 mg/kg v intervalu 3 týdny. I zde se ukázala velmi slibná efektivita této molekuly. Studie prokázala jednoznačný benefit v kohortě A, kde ORR byl 45,3 % a kontrola onemocnění v 83,0 % (ale ORR 0 % v kohortě B a C). Medián PFS byl 6,9 měsíce, mOS 15,5 měsíce. Obávaná toxicita trastuzumab deruxtecanu, intersticiální pneumonitida byla reportována u 8 (9,3 %) pacientů – 4 pacienti s G2, 1 pacient s G3 a 3 pacienti s G5 toxicitou (30, 31).

Na ASCO 2023 byly prezentovány i první výsledky studie DESTINY-CRC 02, která hodnotila efektivitu trastuzumab deruxtecanu ve dvou dávkách: 6,4 mg/kg vs. 5,4 mg/kg. Do studie byli zařazováni i pacienti s mtRas statutem, negativním prediktorem efektivity anti-HER2 terapie. Studie prokázala efektivitu obou dávek, ale paradoxně nižší dávka trastuzumab deruxtecanu vedla k numericky vyšší míře ORR (37,8 % vs. 27,5 %). Současně ale podle očekávání byla nižší dávka spojena s nižším výskytem toxicity, a proto je do dalších studií s trastuzumab deruxtecanem plánována dávka 5,4 mg/kg (30). mCRC je tak další onkologická diagnóza, u které trastuzumab deruxtecan prokazuje své schopnosti (zvláště s přihlédnutím na předléčenost anti-HER2 preparáty a současně i přítomnost mtRas statutu).

Závěr

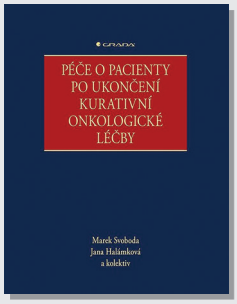
Z uvedeného přehledu možností terapie HER2+ mCRC je zřejmé, že naše možnosti jsou již i v současnosti poměrně široké a s každou další studií, resp. novým preparátem dochází ke zlepšování prognózy pacientů mCRC s touto alterací. I přes relativní vzácnost této alterace jsou výsledky prezentovaných studií jasným důkazem, že kromě standardně vyšetřovaných alterací Kras, Nras, Braf, MSS, resp. MSI-H by součástí vstupního molekulárního vyšetření u pacientů s mCRC před zahájením 1. linie paliativní terapie mělo být i vyšetření HER2 amplifikace (doporučováno rovněž ESMO guidelines), které nás jednak může informovat o omezeném benefitu anti-EGFR preparátů v 1. linii léčby, a jednak nám pro tuto podskupinu mCRC dává k dispozici další účinnou terapii, která prokazatelně vede k prodloužení přežívání při očekávané a zvladatelné míře toxicity. Vzhledem k tomu, že samotné vyšetření HER2 může být provedeno pomocí imunohistochemie, FISH, či případně v rámci NGS vyšetření, nepředstavuje tak překážku v zařazení tohoto markeru jako vstupního vyšetření u pacientů s mCRC s cílem lepšího pochopení biologie aktuálního onemocnění již nyní v běžné klinické praxi. Závěrem lze konstatovat, že naše porozumění biologii nádorových onemocnění se s rozvojem molekulárně-biologických metod prohlubuje, poznatky přibývají, nicméně je potřeba dalšího výzkumu v této oblasti s cílem maximalizovat benefit terapie při přijatelné míře toxicity.

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. Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J. Molecular Subtypes and the Evolution of Treatment Decisions in Metastatic Colorectal Cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018;38:231-238. doi: 10.1200/EDBK_200929. PMID: 30231342.
3. Popescu NC, King CR, Kraus MH. Localization of the human erbB-2 gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands q12-21.32. Genomics. 1989;4(3):362-366. doi: 10.1016/0888-7543(89)90343-1. PMID: 2565881.
4. Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The role of overexpressed HER2 in transformation. Ann Oncol. 2001;12 Suppl 1:S9-13. doi: 10.1093/annonc/12.suppl_1.s9. PMID: 11521729.
5. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Oncogene. 2007;26(45):6469-6487. doi: 10.1038/sj.onc.1210477. Epub 2007 Apr 30. PMID: 17471238; PMCID: PMC3021475.
6. Ahcene Djaballah S, Daniel F, Milani A, et al. S. HER2 in Colorectal Cancer: The Long and Winding Road From Negative Predictive Factor to Positive Actionable Target. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022;42:1-14. doi: 10.1200/EDBK_351354. PMID: 35580290.
7. Salem ME, Weinberg BA, Xiu J, et al. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. Oncotarget. 2017;8(49):86356-86368. doi: 10.18632/oncotarget.21169. PMID: 29156800; PMCID: PMC5689690.
8. Ross JS, Fakih M, Ali SM, et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: The landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. Cancer. 2018;124(7):1358-1373. doi: 10.1002/cncr.31125. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29338072; PMCID: PMC5900732.
9. Cenaj O, Ligon AH, Hornick JL, et al. Detection of ERBB2 Amplification by Next-Generation Sequencing Predicts HER2 Expression in Colorectal Carcinoma. Am J Clin Pathol. 2019;152(1):97-108. doi: 10.1093/ajcp/aqz031. PMID: 31115453.
10. Richman SD, Southward K, Chambers P, et al. HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. J Pathol. 2016;238(4):562-570. doi: 10.1002/path.4679. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26690310; PMCID: PMC4785607.
11. Tan RYC, Camat MD, Ng M, et al. HER2 positive rates are enriched amongst colorectal cancer brain metastases: a study amongst 1920 consecutive patients. Ann Oncol. 2018;29(7):1598-1599. doi: 10.1093/annonc/mdy156. PMID: 29868843.
12. Chen PC, Yeh YM, Chu CT, et al. HER2 amplification in colorectal cancer with brain metastasis: A propensity score matching study. Eur J Cancer. 2023;181:62-69. doi: 10.1016/j.ejca.2022.12.019. Epub 2022 Dec 27. PMID: 36640475.
13. Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Aglietta M, et al. Central Nervous System as Possible Site of Relapse in ERBB2-Positive Metastatic Colorectal Cancer: Long-term Results of Treatment With Trastuzumab and Lapatinib. JAMA Oncol. 2020;6(6):927-929. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0571. PMID: 32324210; PMCID: PMC7180725.
14. Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A,et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. Mod Pathol. 2015;28(11):1481-1491. doi: 10.1038/modpathol.2015.98. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26449765.
15. Cercek A, Kimmie Ng, Strickler JH, et al. HER2 testing in colorectal cancer: Concordance analysis between breast and gastric scoring algorithms from the MOUNTAINEER trial. JCO. 2023;41:198-198. doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.198.
16. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(1):10-32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36307056.
17. Raghav K, Loree JM, Morris JS, et al. Validation of HER2 Amplification as a Predictive Biomarker for Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. JCO Precis Oncol. 2019;3:1-13. doi: 10.1200/PO.18.00226. PMID: 35100667.
18. Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, et al. HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. Oncologist. 2019;24(10):1395-1402. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0785. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30952821; PMCID: PMC6795149.
19. Bekaii-Saab TS, Lach K, Hsu LI, et al. Impact of Anti-EGFR Therapies on HER2-Positive Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. Oncologist. 2023;28(10):885-893. doi: 10.1093/oncolo/oyad200. PMID: 37463037; PMCID: PMC10546818.

20. Laurent-Puig P, Balogoun R, Cayre, A, et al. ERBB2 alterations a new prognostic biomarker in stage III colon cancer from a FOLFOX based adjuvant trial (PETACC8). Ann. Oncol. 2016;27(Suppl. S6):vi151.
21. Richman SD, Southward K, Chambers P, et al. HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. J Pathol. 2016;238(4):562-570. doi: 10.1002/path.4679. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26690310; PMCID: PMC4785607.
22. Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. Cancer Discov. 2011; 1(6):508-523. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0109. Epub 2011 Sep 2. PMID: 22586653.
23. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(6):738-746. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9. Epub 2016 Apr 20. Erratum in: Lancet Oncol. 2016;17(10):e420. PMID: 27108243.
24. Tosi F, Sartore-Bianchi A, Lonardi S, et al. Long-term Clinical Outcome of Trastuzumab and Lapatinib for HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer. 2020;19(4):256-262.e2. doi: 10.1016/j.clcc.2020.06.009. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32919890.
25. Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Martino C, et al. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. ESMO Open. 2020;5(5):e000911. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000911. PMID: 32988996; PMCID: PMC7523198.
26. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. Lancet Oncol. 2019;20(4):518-530. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30857956; PMCID: PMC6781620.
27. Gupta R, Meric-Bernstam F, Rothe M, et al. Pertuzumab Plus Trastuzumab in Patients With Colorectal Cancer With ERBB2 Amplification or ERBB2/3 Mutations: Results From the TAPUR Study. JCO Precis Oncol. 2022;6:e2200306. doi: 10.1200/PO.22.00306. PMID: 36315917.
28. Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, et al. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. Nat Med. 2021;27(11):1899-1903. doi: 10.1038/s41591-021-01553-w. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34764486; PMCID: PMC8604726.
29. Strickler JH, Cercek A, Siena S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2023;24(5):496-508. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00150-X. PMID: 37142372.
30. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021;22(6):779-789. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00086-3. Epub 2021 May 4. PMID: 33961795.
31. Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. Nat Commun. 2023;14(1):3332. doi: 10.1038/s41467-023-38032-4. PMID: 37286557; PMCID: PMC10247780.
32. Raghav KPS, Siena S, Takashima A, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-overexpressing/amplified (HER2+) metastatic colorectal cancer (mCRC): primary results from the multicenter, randomized, phase 2 DESTINY-CRC02 study. J Clin Oncol. 2023;41(suppl 16):3501. doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3501.

KNIŽNÍ NOVINKY



Svoboda Marek, Halámková Jana a kolektiv

PÉČE O PACIENTY PO UKONČENÍ KURATIVNÍ ONKOLOGICKÉ LÉČBY

Tato publikace je svým komplexním pojetím a rozsahem unikátní nejenom v českém, ale i v evropském měřítku. Tomu odpovídá i autorský tým 141 odborníků působících v rámci Národního onkologického centra Brno (Masarykova onkologického ústavu, Fakultní nemocnice Brno a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně) a na dalších pracovištích v ČR.
Hlavním účelem publikace je seznámit čtenáře s nejčastějšími chronickými a pozdními následky takové léčby a současně s možnostmi jejich diagnostiky, řešení a prevence.
Kniha se tak stává důležitým nástrojem pro zlepšování kvality života onkologicky nemocných. Ostatně tento cíl si klade i Evropský plán boje proti rakovině i Národní onkologický plán ČR 2030.
Ze strany zahraničních odborníků byl projeven zájem o překlad knihy do angličtiny.

Cena: 1 699 Kč, Počet stran: 848

Grada Publishing, a. s., U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, tel.: 220 386 511, 512, 603/26 20 18, fax: 220 386 400, www.grada.cz



Michal Zikán a kol.

ONKOGYNEKOLOGIE

Gynekologické malignity představují v důsledku vysoké prevalence i mortality závažný medicínský i celospolečenský problém. S odhadovanou roční incidencí více než 3,6 milionu případů a úmrtností přesahující 1,3 milionu případů se tyto nádory podílejí téměř 40 % na celkové incidenci nádorových onemocnění a více než 30 % na celkové úmrtnosti na nádorová onemocnění u žen na celém světě. Karcinom prsu a karcinom dělohy jsou celosvětově dvěma nejčastějšími zhoubnými nádory postihujícími ženský reprodukční systém a jsou silně ovlivněny životním stylem.
Kolektiv předních českých onkogynekologů v čele s prof. MUDr. Michalem Zikánem, Ph.D., připravil moderní přehlednou a bohatě ilustrovanou učebnici Onkogynekologie. Kniha je koncipována pro každodenní praxi i pro přípravu ke specializačním zkouškám. Důraz je kladen na moderní diagnostiku i aktuální terapii, včetně nejmodernější cílené a biologické léčby. Kniha bude nezbytnou příručkou jak pro gynekology, tak onkology, užitečná bude rovněž pro další lékařské obory.

Maxdorf 2024, 344 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-786-0, Cena: 1 495 Kč, Formát: 200 × 265 mm, pevná

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

Kombinovaná terapie u pokročilého primárně metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

Dominika Kryštofová
Onkologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Terapie metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty dosáhla v posledních letech řady změn a nabídla tak pacientům množství nových možností. V roce 2022 dvě randomizované studie fáze III, PEACE-1 a ARASENS, prokázaly účinnost časné intenzifikace terapie, kdy kombinace tripletu – androgenní deprivační terapie – ADT, ARTA (abirateron – PEACE-1, darolutamid – ARASENS) a docetaxelu prokázala zlepšení celkového přežití – OS oproti terapii dubletem (ADT – androgen deprivační terapie + docetaxel). V níže popsané kazuistice demonstrujeme úspěšné použití terapie tripletem u pacienta s pokročilým primárně metastatickým karcinomem prostaty s karcinomatózou kostní dřeně.

Klíčová slova: metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty, triplet, docetaxel, abirateron, karcinomatóza kostní dřeně.

Combination therapy in advanced primary metastatic hormone-sensitive prostate cancer

The treatment for metastatic hormone-sensitive prostate cancer has undergone numerous changes in recent years, thus offering patients a number of new options. In 2022, two randomized phase III trials, PEACE-1 and ARASENS, demonstrated the efficacy of early intensification therapy wherein the triplet combination therapy of androgen deprivation therapy (ADT), ARTA (abiraterone – PEACE-1, darolutamide – ARASENS), and docetaxel showed improved overall survival (OS) compared with double therapy (androgen deprivation therapy + docetaxel). The present case report demonstrates a successful use of triplet therapy in a patient with advanced primary metastatic prostate cancer with carcinomatosis of the bone marrow.

Key words: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, triplet, docetaxel, abiraterone, bone marrow carcinomatosis.

Úvod

PEACE-1 byla randomizovaná otevřená studie fáze III s faktoriálním 2×2 designem, která srovnávala účinnost ADT, abirateronu a docetaxelu oproti docetaxelu a ADT u pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty – mHSPC se synchronními (de novo) metastázami. Studie zahrnovala 1 173 pacientů, z nichž více než 64 % splňovala tzv. high volume kritéria (dle studie CHARTED). U 11 % pacientů byly přítomny viscerální metastázy. Primárními cíli studie bylo přežití bez progrese – PFS (resp. rPFS – radiografické) a celkové přežití – OS. Přidání docetaxelu k ARTA – (androgen receptor axis target therapy) ukázalo statisticky signifikantní zlepšení v PFS (4,5 let vs. 2 roky, HR 0,54, 99,9% CI 0,41–0,71; p < 0,0001). Dále zlepšení OS (medián OS nedosažen vs. 4,5 let, HR 0,75, p = 0,017) zejména u skupiny high volume

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(3):213-215**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.040**
Článek přijat redakcí: 31. 12. 2023
Článek přijat k tisku: 9. 1. 2024

MUDr. Dominika Kryštofová
dominika.krystofova@fnmotol.cz

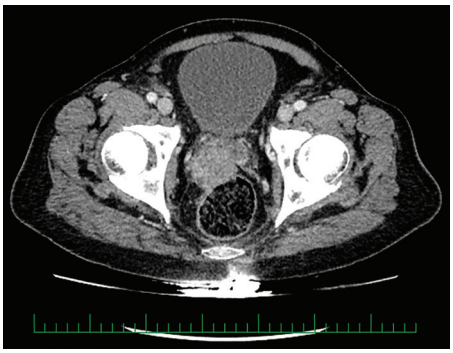
pacientů (medián OS 5,1 let vs. 3,5 let, HR 0,72, p = 0,019) (1). V rameni s triplet terapií nedošlo k výraznému zvýšení závažných nežádoucích příhod (sAE grade 3–4), došlo pouze k lehkému nárůstu výskytu hypertenze a elevace jaterních testů. Riziko neutropenie a febrilní neutropenie bylo podobné v obou ramenech (10 % vs. 9 %, respektive 5 % vs. 5 %) (2).

V roce 2022 byly publikovány výsledky studie ARASENS, randomizované placebem kontrolované studie fáze III, porovnávající přidání darolutamidu k docetaxelu s ADT u pacientů s mHSPC. Studie zahrnovala 1 306 pacientů, z nichž 77 % mělo tzv. high volume chorobu. Synchronní metastázy byly přítomné u 86 % pacientů. Viscerální metastázy mělo 17,5 % pacientů (oproti 11 % ve studii PEACE – 1) a Gleasonovo skore více než 8 měly více než tři čtvrtiny zahrnutých pacientů. Pacienti byli randomizováni 1 : 1 k ADT + docetaxel + placebo vs. ADT + docetaxel + darolutamid. Docetaxel byl aplikován v 6 cyklech po 3 týdnech v dávce 75 mg/m^2; darolutamid v dávce 600 mg 2× denně. Primárním cílem studie bylo celkové přežití – OS, jako sekundární cíl měla studie čas do vzniku CRPC. Studie ukázala signifikantní zlepšení celkového přežití OS (medián OS nedosažen vs. 48,9 měsíců, HR 0,68, 95% CI 0,57–0,80, p < 0,001 (3). V roce 2023 pak byla prezentována data z výsledků u jednotlivých podskupin pacientů – výsledky prokázaly signifikantní zlepšení u high volume skupiny (HR 0,69; 95% CI, 0,57 to 0,82). U low volume skupiny nebyl dosažen medián přežití v obou ramenech, HR naznačuje benefit u tripletu nikoli však statisticky signifikantní (HR, 0,68; 95% CI, 0,41–1,13). U obou skupin však triplet prodloužil čas do vzniku kastrační rezistence. Stejně jako ve studii PEACE-1 nedošlo k nárůstu závažných nežádoucích příhod, riziko febrilní neutropenie bylo obdobné jako ve studii PEACE-1 (7 %) (4).

Kazustika

67letý pacient přichází v březnu 2023 na pohotovostní ambulanci s polymorfními stesky – celkovou slabostí, bolestí kloubů, intermitentními subfebriliemi trvajícími poslední měsíc. Dosud zdráv, bez chronické medikace. V laboratoři dominující anémie (Hb – 106 g/l) trombocytopenie (plt – 92 × 10^9/l), elevace CRP (92,6 mg/l) s normální hodnotou leukocytů a patrným posunem doleva k nezralým formám v diferenciálním krevním obraze (zejména myelocyty a metamyelocyty až blasty) – bez možnosti srovnání s předchozími výsledky. V biochemii patrná elevace ALP (5,1 µkat/L) a LD (8,38 µkat/l). Pacient následně odeslán na hematologickou ambulanci k dalšímu dovyšetření. V diferenciální diagnostice zvažováno onemocnění krvetvorby – na prvním místě možnost myeloproliferačního onemocnění. Provedena sternární punkce, kde dle aspirátu kostní dřeně pouze nespecifické změny vylučující MDS – myelodysplastický syndrom či infiltraci kostní dřeně lymfomem. Doplněna trepanobiopsie s nálezem kostní dřeně prakticky zcela prostoupené adenokarcinomem prostaty kribriformní úpravy, vlastní krvetvorba zcela potlačena. V rámci diagnostické hospitalizace na interní klinice doplněn konvenční staging (CT a scintigrafie) a provedena TRUS biopsie prostaty. Celotělové CT ukázalo výrazně lokálně pokročilý tumor prostaty, s invazí do rekta a svalů pánevního dna a okolní lymfadenopatií. Scintigrafický nález s patologicky zvýšenou metabolickou kostní aktivitou charakteru superscanu s mnohočetnými ložisky

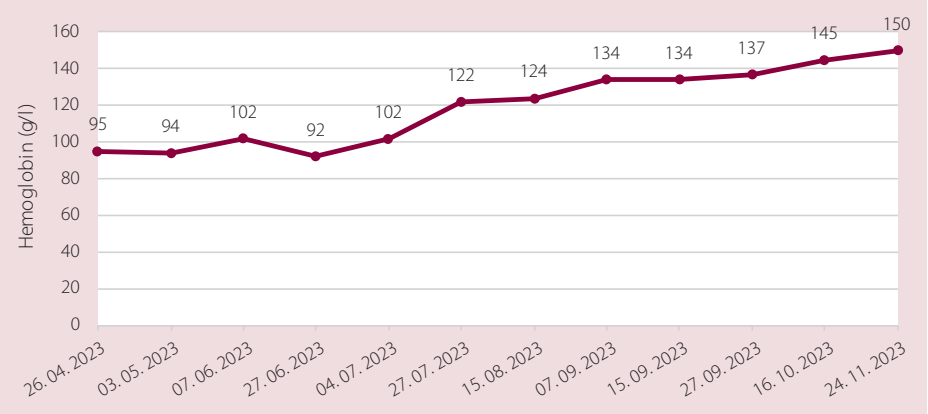
Obr. 1. *CT malé pánve – stav před zahájením terapie 5/2023*



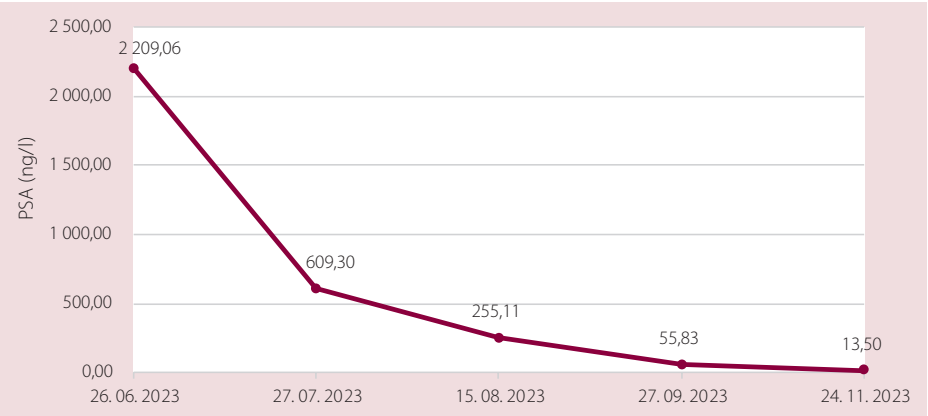
v kalvě, páteři, žebrech, pánvi, sternu, klavikulách, lopatkách a oboustranně v humerech a ve femurech (převážně proximálně). Biopsie prostaty prokázala acinární adenokarcinom prostaty s kombinovaným Gleason skóre 9 (4 + 5). Vstupní PSA – 2 209,06 µg/l. Na podkladě provedených vyšetření pacient diagnostikován s adenokarcinomem prostaty rozsahu cT4N1M1b. Nutno zdůraznit, že pacient neguje jakékoliv mikční či defekační obtíže a bolesti.

Vzhledem k rozsahu postižení a výbornému klinickému stavu pacienta po diskuzi na uroonkologickém týmu FN Motol rozhodnuto o zahájení kombinované terapie

Graf 1. *Hodnota hemoglobinu*



Graf 2. *Hodnota PSA*



ADT + ARTA + chemoterapie. U pacienta zahájen od června 2023 kombinovaný režim na podkladě výsledků studie PEACE-1 tedy kombinace LHRH agonisty (Diphereline 11,5 mg à 3 m) s předchozí měsíční antiandrogenní blokádou bicalutamidem; ARTA – abirateron acetát v celkové denní dávce 1 000 mg a chemoterapie docetaxel v dávce 75 mg/m^2 – v plánu podání 6 cyklů v třítýdenních intervalech. Pacient terapii toleroval bez obtíží. V kontrolních laboratorních odběrech patrný postupný vzestup hemoglobinu a značný pokles hodnot PSA (poslední odběr z listopadu 2023 – PSA 13,5 µg/l). Pacient dokončil v září 2023 plánovaných 6 cyklů chemoterapie bez nutnosti odkladu či redukce dávky se současným kontinuálním užíváním abirateron acetátu. Na kontrolní scintigrafii z října letošního roku nález přetrvávajících difuzně sklerotických změn, ovšem nyní bez zvýšené metabolické kostní aktivity. CT nyní bez nálezu pánevní lymfadenopatie s regresí primárního tumoru prostaty. Pacient v současné době pokračuje v užívání abirateronu a dochází na aplikaci LHRH analogů v tříměsíčních intervalech. Klinicky zcela asymptomatický.

Diskuze

Nabízí se otázka, kteří pacienti budou z intenzifikace terapie profitovat. Obě studie (PEACE-1, ARASENS) porovnávaly účinnost tripletu proti dubletu docetaxel + ADT, nikoli s kombinací ARTA + ADT. V současné době však stále chybí data přímého srovnání terapie tripletem vůči ARTA s ADT, ač se řada recentně publikovaných metaanalýz pokouší o jejich nepřímé srovnání (5). S intenzifikací terapie a přidání chemotepie je také nutné zohlednit výběr vhodných pacientů v závislosti na aktuálním klinickém stavu pacienta, věku a přidruženým komorbiditám – včetně zvážení rizika vzniku kumulativní neuropatie např. u diabetiků. Nejen u pacientů s high volume synchronní chorobou, ale také u pacientů s primární mutací androgenního receptoru způsobující rezistenci na ARTA preparáty by mohlo přidání docetaxelu zlepšit prognózu a průběh onemocnění. Také pacienti s viscerálními metastázami s nepříznivou prognózou, jak ukázaly studie hodnotící účinek ARTA vs. ADT (TITAN, ARCHES, ENZAMET), by eventuálně mohli profitovat z intenzifikace terapie. Výsledky ze studie PEACE-1 ukázaly, že triplet u pacientů s jaterními metastázami zlepšuje rPFS v porovnání s docetaxelem a ARTA (HR 0,3, p = 0,02), stejně tak OS (medián OS 3,2 vs. 2,5 let, HR 0,5, p = 0,12) (6).

Použití docetaxelu v časné fázi terapie pravděpodobně vykazuje větší účinnost v souvislosti v zacílení na nádorové buňky, dosud nevykazující rezistenci na terapii a příznivější biologické chování nádoru. Dále vlivem menší předléčenosti pacientů a potenciálně lepšího klinického stavu při menší symptomatologii onemocnění, může být aplikace chemoterapii lépe snášena než v pozdějších fázích léčby.

Nutno si také uvědomit, že stratifikace pacientů na podkladě přítomnosti metastáz a objemu choroby byla v minulosti (i v rámci studií ARASENS a PEACE-1) prováděna na podkladě metod konvenčního stagingu (CT a scintigrafie skeletu). Se standardizací nových zobrazovacích metod – PSMA PET/CT, PET/MRI bude jistě docházet k přesnějšímu záchytu metastatických ložisek a možnému překlasifikování low volume chorob na high volume a celkovému přehodnocení terapeutické strategie.

Stejně tak přesnější charakteristika onemocnění na podkladě prediktivních a prognostických biomarkerů může do budoucna upravit směřovaní terapie karcinomu prostaty a významně tak zlepšit prognózu pacientů (9).

Závěr

Na výše uvedené kazuistice prezentujeme úspěšné použití intenzifikovaného kombinovaného režimu u pacienta s masivním skeletálním postižením a karcinomatózou kostní dřeně. Difuzní postižení kostní dřeně u karcinomu prostaty je relativně vzácnou komplikací obvykle spojenou s velmi špatnou prognózou. Dle NCCN či EAU guidelines neexistuje standartifikovaný přístup k těmto pacientům a v literatuře se objevují popsané pouze jednotky případů lišící se přístupem k terapii. Přesto dominuje mezi jednotlivými případy shoda na intenzifikaci terapie s časným použitím chemoterapie významně zlepšující celkové přežití (10). U našeho pacienta došlo na terapii k výrazné regresi onemocnění, zlepšení laboratorních parametrů při nulové toxicitě terapie, což významně zvýšilo kvalitu života pacienta a jistě přispělo ke zlepšení prognózy onemocnění.

LITERATURA

1. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2×2 factorial design. Lancet. 2022;399:1695-1707. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1.
2. Mittal A, Sridhar SS, Ong M, et al. Triplet Therapy in Metastatic Castrate Sensitive Prostate Cancer (mCSPC)-A Potential New Standard of Care. Curr Oncol. 2023;30(4):4365-4378. doi: 10.3390/curroncol3004033.
3. Smith MR, Hussain M, Saad F. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2022;386:1132-1142. doi: 10.1056/NEJMoa2119115.
4. Hussain M, Tombal B, Saad F, et al. Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. J Clin Oncol. 2023;41(20):3595-3607. doi: 10.1200/JCO.23.00041. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36795843.
5. Riaz IB, Naqvi SAA, He H, et al. First-line Systemic Treatment Options for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Oncol. 2023:e227762. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.7762.
6. ESMO 2022: Effect of Abiraterone-Prednisone in mCSPC with Neuroendocrine and Very High-Risk Features in the PEACE-1 Trial. [(accessed on 23 December 2022)]. Available from: https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2022/esmo-2022-prostate-cancer/139407-esmo-2022-effect-of-abiraterone-prednisone-in-mcspc-with-neuroendocrine-and-very-high-risk-features-in-the-peace-1-trial.html.
7. Saoud R, Heidar NA, Cimadamore A, et al. Incorporating Prognostic Biomarkers into Risk Assessment Models and TNM Staging for Prostate Cancer. Cells. 2020;9(9). doi: 10.3390/cells9092116.
8. Shahait M, Abu-Hijlih R, Salamat A, et al. Bone marrow involvement in patients with metastatic castration sensitive prostate cancer. PLoS One. 2022;17:e0270956.

Individualizovaná terapie u pacienta s karcinomem prostaty

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

Doba precizní a personalizované onkologie je zde, navzdory tomu dochází při zavádění nových terapeutických postupů a nových léčiv k mnohým dosud nepozorovaným překážkám. V drtivé většině případů jsou to onkologicky nemocní starších věkových skupin s komorbiditami a chronickou medikací, která často komplikuje aplikaci nových léků nebo lékových kombinací.
V kazuistice bychom rádi prezentovali průběh nemoci a výzev spojených s protinádorovou terapií u pacienta po jaterní transplantaci s karcinomem prostaty.

Klíčová slova: karcinom prostaty, transplantace, funkční kapacita jater, syndrom z předávkování, takrolimus, cytochrom CYP3A4.

Individualised therapy for patient with prostatic cancer

The age of precision and personalized oncology is now, but application of new therapeutic possibilities and new pharmaceuticals brings new challenges. In most cases, patients with malignant tumors are of older age with chronic diseases, which complicate usage of new pharmaceuticals or their combination.
In this clinical case, we would like to present treatment challenges on a patient with hepatic transplantation, who was diagnosed with prostate carcinoma.

Key words: prostatic cancer, transplantation, hepatic functional reserve, overdose, tacrolimus, cytochrome CYP3A4.

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

Anamnéza a nynější onemocnění

V roce 2018 přichází 58letý pacient na urologickou kliniku pro laboratorní elevaci PSA, 13 µg/l, zjištěnou v rámci preventivní prohlídky. Byla indikována a provedena transrektální punkční biopsie, která prokázala adenokarcinom prostaty v 9/12 histologických vzorků, s Gleason skóre 3 + 4 a minoritními oblastmi Gleasonova skóre 5 prorůstající do paraprostatické tukové tkáně. Anamnesticky pacient trpěl hepatitidou B, absolvoval ortotopickou transplantaci jater pro epiteloidní hemangioendoteliom s významným jaterním postižením v roce 2010. Po 2 letech, v roce 2012, prodělal alloantigen dependentní hepatitidu. Dále trpěl chronickou renální insuficiencí na podkladě nefrotoxicity imunosuprese a protivirové léčby. Dlouhodobě užíval takrolimus 3 mg 1×/den, lamivudin 100 mg 1×/den a omeprazol 20 mg 1×/den. Ve vstupním krevním obrazu nebyla žádná patologie, chronické hodnoty kreatininu se pohybovaly v rozmezí 110–130 µmol/l, jaterní testy byly ve fyziologické normě.

Průběh onemocnění

Terapie lokalizovaného onemocnění

Po diagnostikování adenokarcinomu prostaty byla provedena radikální robotická prostatektomie v lednu 2019, s definitivním stagingem pT3a, pN0, pPn1, pL1, pV0, pR0. Pooperační hodnota PSA byla 0,11 µg/l.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(3):216-218**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.041**
Článek přijat redakcí: 21. 2. 2024
Článek přijat k tisku: 31. 3. 2024

MUDr. Adam Lukáč
adam.lukac@fnmotol.cz

Biochemický relaps

První biochemický relaps nastává v lednu 2020, 11 měsíců od operace s elevací PSA na hodnotu 0,68 µg/l. Morfologická korelace byla potvrzena PET/CT s pozitivním signálem v 1 nezvětšené pánevní lymfatické uzlině. Indikována byla salvage radioterapie ve 26 frakcích, kterou pacient toleroval bez větších potíží.

Biochemická progrese

Od června 2020 jsme pro biochemickou progresi indikovali androgen deprivační terapii triptorelin-acetátem 11,25 mg 1×/3 měsíce. Terapie byla efektivní s výbornou tolerancí do října 2021, kdy nastává radiologická progrese onemocnění.

Morfologická progrese – metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty – 1. linie léčby

Říjen 2021 – pro bolesti v oblasti levé kyčle byla provedena scintigrafie skeletu s nálezem kostních metastáz subtrochanterické části levého femuru a v manubriu sterna (Obr. 1). Hodnota PSA byla 45,89 µg/l, hodnota testosteronu 0,39 nmol/l. Nález potvrdil metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty (mCRCP). Při progresi jsme indikovali léčbu abirateron acetátem s konzultací transplantologie a klinického farmaceuta pro riziko významné lékové interakce s imunosupresivní a antivirotickou léčbou. Abirateron acetát je metabolizován cestou CYP17 a nehrozila interakce s chronickou léčbou, proto jsme zahájili dávku 1 000 mg/den s prednisonem 10 mg/den. Léčba byla pacientem dobře snášena, obavy hepatotoxicity léčby se neprokázala a efekt trval necelých 11 měsíců.

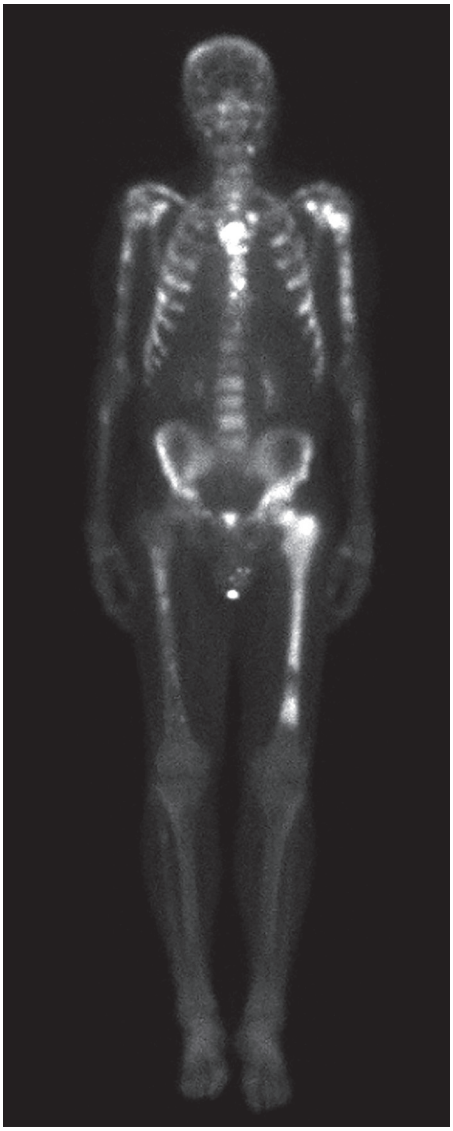
2. linie léčby mCRCP

Výrazná biochemická, morfologická i klinická progrese nastává v září 2022, s korelací v axiálním a apendikulárním skeletu, lymfatických uzlinách retroperitonea a malé pánve (Obr. 2). Hodnota PSA byla 79 µg/l, hodnota testosteronu 0,24 nmol/l. Problematika lékových interakcí, možné snížené funkční kapacity jater a chronické renální insuficience se naplno objevuje. Indikovali jsme docetaxel, který je metabolizován přes cytochrom P450-3A4 a může výrazně ovlivnit metabolizaci imunosupresiv s rizikem akutní rejekce transplantátu. Pro předpokládanou toxicitu jsme přistoupili k primární redukci docetaxelu o 20 % na 60 mg/m^2 při frekvenci aplikace 1×/3 týdny a redukci takrolimu na 2 mg/den. Dávku prednisonu jsme ponechali na 10 mg/den. Navzdory redukci byla léčba špatně tolerována. Silná hematologická toxicita v podobě anémie (Hgb 86 g/l) se objevila již po 1. cyklu chemoterapie s nutností aplikace krevních transfuzí. Navíc se po 4. cyklu chemoterapie objevila vzácně pozorována renální insuficience s elevací kreatininu (235 µmol/l) a urey (30,2 mmol/l), nejpravděpodobněji pro současné podávání nefrotoxické imunosupresivní léčby se zníženou metabolickou funkcí jater a společnou metabolizací přes cytochrom P450-3A4. Nádorové onemocnění bylo k docetaxelu refrakterní, hodnota PSA dosahovala hodnoty 295 µg/l, došlo k eskalaci dekompenzace renálních parametrů a k dekompenzaci kostních bolestí. V docetaxelu jsme dále nepokračovali.

Obr. 1. *Scintigrafie skeletu říjen 2021*



Obr. 2. *Scintigrafie skeletu září 2022*



3. linie mCRCP

Při aktuální progresi onemocnění se pacient dostává k první hospitalizaci pro eskalaci kostních bolestí a předávkování opiáty k nastavení analgoterapie a zvážení dalšího terapeutického postupu. Pacient užíval oxycontin 40 mg 2× denně. Poměrně běžná dávka opioidu mu způsobila syndrom z předávkování – nevolnosti, nauzea, absence stolice, hypotenze pro sníženou funkční kapacitu jater. Eskalace analgoterapie za hospitalizace probíhala dle standardních postupů WHO a dostatečné kompenzace bylo dosaženo postupným navýšením fentanylové transdermální náplasti s rescue medikací sublingválním fentanylem. V další linii jsme zvažovali znovuna-

sazení ARTA, tentokrát enzalutamid. Pro opětovné obavy interakce s imunosupresivami proběhlo konzilium s klinickým farmaceutem. Enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a výrazně by snižoval plazmatické koncentrace takrolimu s nutností předpokládaného navýšení terapeutické dávky až na dvojnásobek s nutností pravidelné kontroly hladiny takrolimu v séru. Zároveň by bylo nutné upravit i zavedenou analgoterapii, protože by došlo k významnému znížení účinku fentanylu. Pro zjevné důvody jsme terapii kontraindikovali a pacient zahájil cabazitaxel ve 3týdenním schématu o dávce 25 mg/m^2 s kombinací prednisonu 10 mg/den.

Paliativní péče

Po první aplikaci cabazitaxelu se objevila výrazná hematologická toxicita. Hemoglobin dosahoval hodnotu 61 g/l. Klinicky došlo k dekompenzaci kostních bolestí s opětovným navýšením analgoterapie a opětovnou nutností hospitalizace pro syndrom z předávkování – rozostřené vidění, dysartrie, nechutenství, zvracení. Cestou urgentního příjmu bylo provedeno CT mozku, které vyloučilo intrakraniální metastatický proces. Kompenzace bolestí byla obtížnější, s nutností velmi diskrétní eskalace opioidů. Nastal moment vyčerpaných terapeutických možností, proto jsme zahájili optimální ošetřovatelskou péči. Pacient po dimisi do domácího prostředí umírá v květnu 2023, celkem 52 měsíců od stanovení diagnózy.

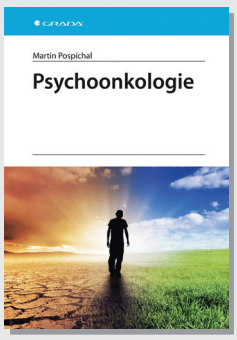
Závěr a praktické informace

Přibližný počet pacientů po orgánové transplantaci od roku 2006 do roku 2023 je v České republice 13 000, s jasnou dominancí ledvinných transplantátů (téměř 8 000), následují jaterní transplantace (téměř 2 700 pacientů), následně srdce (1 300) a plíce (téměř 600) (1). Riziko vzniku nádoru u pacientů po orgánové transplantaci je průměrně dvojnásobně zvýšené (2). Zajímavost je, že riziko karcinomu prostaty je mírně snížené, přibližně o jednu desetinu (2). Vzácným problémem může být prezentovaná snížená funkční kapacita transplantovaného orgánu, která omezovala použití protinádorové terapie i léčby akutních potíží při generalizovaném onkologickém onemocnění. Nutno podotknout, že pacient neměl přítomné jaterní metastázy. Důležitá je komplexní multioborová spolupráce o pacienta s malignitou nejen při nasazování protinádorové terapie, ale i při řešení akutních komplikací.

LITERATURA

1. Koordinační středisko transplantací. Webové sídlo. Available from: https://kst.cz/statistiky/.
2. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. JAMA. 2011;306:1891.

KNIŽNÍ NOVINKA



Martin Pospíchal

PSYCHOONKOLOGIE

Kniha se věnuje tématu psychiky člověka ve vztahu k onkologickým onemocněním. Vznikla jako úvod k důležité oblasti, která bude v ordinacích lékařů, sester, psychologů a dalších pomáhajících profesí čím dál častější. S tím, jak narůstá výskyt rakoviny v populaci, jak dokážeme čím dál většímu množství lidí účinně pomoci, logicky přibývá i těch, kteří budou otevírat související psychologická témata.

Grada Publishing, a. s.

U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, tel.: 220 386 511, 512, 603/26 20 18, fax: 220 386 400, www.grada.cz

edice MEDUCA

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Vydáváme publikace oceňované odbornými společnostmi

Vydáme knihu i vám







Kniha EKG v klinické praxi autorského kolektivu Čihalík Č., Táborský M. získala v kategorii monografie **Cenu děkana LF UP** za významnou publikační činnost za rok 2013 a **2. místo v literární soutěži České internistické společnosti**.

Kniha Multimodální přístup k nádorům močového měchýře a prostaty Matouškové M., Svobody T. a kolektivu **získala Cenu České onkologické společnosti za nejlepší knižní publikaci 2017** a také **1. místo v soutěži České urologické společnosti o nejlepší vědeckou publikaci za rok 2017** v kategorii „Monografie nebo postgraduální učební text" (v rozsahu min. 50 stran, s ISBN).

ZKOORDINUJEME VEŠKERÉ **REDAKČNÍ PRÁCE**, PRECIZNĚ ZPRACUJEME DODANÉ TEXTY (jazykové, typografické a autorské korektury)

PŘIPRAVÍME KOMPLETNÍ **GRAFICKÉ NÁVRHY** A SAZBU včetně zpracování obrazové dokumentace a tabulek

ZAJISTÍME PŘEDTISKOVOU PŘÍPRAVU A **TISK**

ZORGANIZUJEME **KŘEST** NA VÝZNAMNÉ OBOROVÉ AKCI

VAŠI KNIHU **BUDEME INTENZIVNĚ PROPAGOVAT** V ČASOPISECH A NA KONGRESECH SPOLEČNOSTI SOLEN I NA JINÝCH OBOROVÝCH AKCÍCH

UMOŽNÍME **PRODEJ** KNIHY V NAŠEM E-SHOPU

PRO VÍCE INFORMACÍ PIŠTE A VOLEJTE: dokoupilova@solen.cz, 585 209 206
SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, www.solen.cz

Pembrolizumab v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic s metastázami do ledvin

Simona Marušáková
Komplexní onkologické centrum Pardubického kraje, Pardubice

Nemalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) vykazuje v České republice pokles incidence i mortality, avšak stále je více než polovina nových případů diagnostikována ve čtvrtém klinickém stadiu. Mezi vzácné formy metastáz patří renální metastázy, které jsou často asymptomatické a obvykle jsou náhodným nálezem na zobrazovacích vyšetřeních. Kazuistické sdělení prezentuje pacienta s NSCLC a renálními metastázami, který byl léčen pembrolizumabem. Účinnost pembrolizumabu byla potvrzena ve studii KEYNOTE-024 u pacientů s NSCLC s vysokou PD-L1 (programmed death-ligand 1) expresí. Od roku 2019 je pembrolizumab v této indikaci dostupný i pro pacienty v České republice. Kazuistika podtrhuje významné postavení imunoterapie v léčbě NSCLC a zdůrazňuje význam multidisciplinárního přístupu k léčbě a monitorování vedlejších účinků imunoterapie.

Klíčová slova: NSCLC, pembrolizumab, renální metastázy.

Pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer with renal metastases

Non-small cell lung cancer (NSCLC) has shown a decline in incidence and mortality in the Czech Republic. However, over half of new cases are still diagnosed at the stage four. The renal parenchyma is rare metastatic site. Renal metastases are often asymptomatic and typically an incidental finding on imaging studies. This case report focuses on a patient with NSCLC and renal metastases treated with pembrolizumab. The efficacy of pembrolizumab has been confirmed in the KEYNOTE-024 trial in patients with NSCLC and high PD-L1 (programmed death-ligand 1) expression. Pembrolizumab has been available for this indication in the Czech Republic since 2019. This case underscores the significant role of immunotherapy in the treatment of NSCLC and emphasizes the importance of a multidisciplinary approach to treatment and monitoring of immunotherapy-related side effects.

Key words: NSCLC, pembrolizumab, PD-L1, renal metastases.

Úvod

Zhoubné nádory plic včetně nemalobuněčného karcinomu plic (non-small-cell lung cancer, NSCLC) mají v současnosti v České republice klesající incidenci i mortalitu. Stále je více než polovina nových případů diagnostikována ve čtvrtém klinickém stadiu (1). NSCLC může metastazovat prakticky do všech orgánů. Nejčastější lokalizace vzdálených metastáz jsou mozek, játra, skelet, nadledviny a plíce. Renální metastázy se vyskytují vzácně (2).

Většina renálních metastáz je asymptomatických, obvykle jde o náhodný nález na zobrazovacích vyšetřeních. Jen přibližně 15 % pacientů je symptomatických ve smyslu hematurie nebo bolestí bederní krajiny (3). NSCLC s renálními metastázami má horší prognózu a častěji zakládá vzdálené metastázy i v jiných orgánech (4).

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.

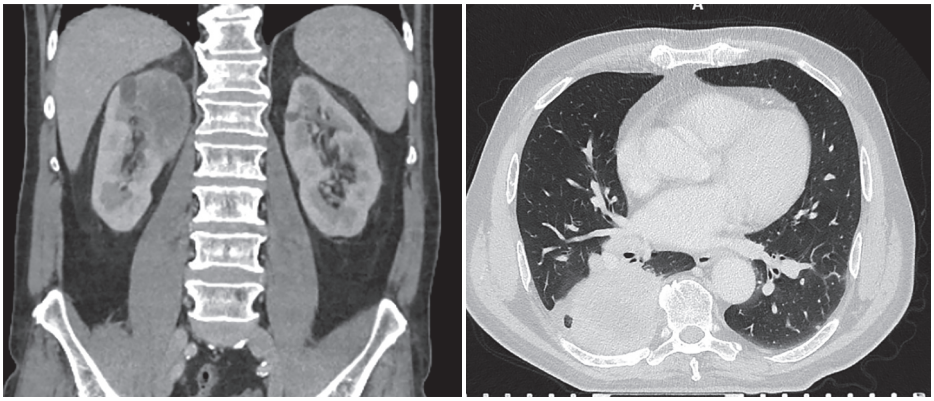
Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

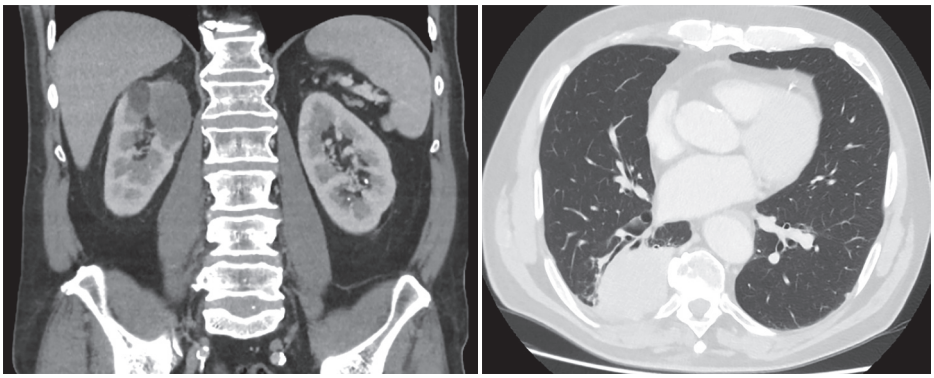
Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(3):220-222**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.042**
Článek přijat redakcí: 22. 4. 2024
Článek přijat k tisku: 2. 5. 2024

MUDr. Simona Marušáková
marusakova@multiscan.cz

Obr. 1. a 2. *Vstupní CT 7/2023 před zahájením léčby pembrolizumabem*



Obr. 3. a 4. *Restagingové CT 10/2023 s regresí onemocnění*



Obr. 5. *Restagingové CT 2/2024 s progresí ložiska levé ledviny*



Pembrolizumab je monoklonální protilátka, inhibitor kontrolního bodu imunitní reakce (immune checkpoint inhibitor, ICI), která se váže na receptor PD-1 (programmed cell death 1) na T-lymfocytu, čím znemožňuje jeho vazbu s PD-L1/PD-L2. T-lymfocyt zůstává aktivní a může zničit nádorovou buňku (5). Klinická studie fáze 3 KEYNOTE-024 randomizovala pacienty s NSCLC a PD-L1 expresí 50 % a více do ramene s pembrolizumabem versus chemoterapie na bázi platiny dle výběru investigátora. Studie prokázala prodloužení přežití bez progrese (progression-free survival, PFS) i celkového přežití (overal survival, OS) u pacientů v rameni s pembrolizumabem ve srovnání s chemoterapií (6).

Úhrada pembrolizumabu ze zdravotního pojištění pro pacienty s NSCLC je v České republice stanovena od 1. 3. 2019.

Kazuistika

Dvaasedmdesátiletý recentní stop-kuřák (40 balíčkoroků) byl od dubna 2023 došetřován pro kašel, hemoptýzu a únavu. Pacient byl léčen s arteriální hypertenzí, v předchorobí bez autoimunitního onemocnění, rodinná anamnéza stran onkologického onemocněním byla negativní. Na skiagramu hrudníku v dubnu 2023 byl nalezen infiltrát v oblasti pravého plicního hilu. Na následném CT trupu byl nalezen lokálně pokročilý tumor v dolním laloku pravé plíce velikosti 71 × 66 × 65 mm s infiltrací interlobií a pleury, hilovou a mediastinální lymfadenopatií a hemodynamicky nevýznamným perikardiálním výpotkem. V obou ledvinách byly popsány suspektní léze, největší vpravo v horním pólu velikosti 55 × 38 × 69 mm, charakter byl spíše maligní.

Diagnostická bronchoskopie v květnu prokázala zúžení v odstupu subsegmentu B6 zevním útlakem, nebyly nalezeny přímé tumorózní změny. Cytologie z kartáčkového stěru vyslovila suspekci na malignitu. V květnu 2023 pacient podstoupil UZ navigovanou biopsii. Definitivní histologie prokázala NSCLC, spíše dlaždicobuněčný, tumor proportion score (TPS) bylo 55.

Pro nejasný nález na ledvinách bylo v červnu doplněno celotělové PET/CT s nálezem již známého lokálně pokročilého tumoru pravé plíce s progresí velikosti proti CT (80 × 65 × 85 mm), známé lymfadenopatie s progresí velikosti. Nově byla popsána viabilní uzlina v pravém nadklíčku. V obou ledvinách byly popsány vysoce viabilní tumorózní léze suspektní z metastáz. V rámci diferenciální diagnostiky byla zvažována nádorová duplicita, metastáza již histologicky verifikovaného nemalobuněčného karcinomu plic, v úvahu přicházel i lymfom.

V červenci 2023 byla pro výše uvedené provedena UZ navigovaná biopsie tumoru horního pólu pravé ledviny s průkazem metastázy dlaždicobuněčného karcinomu. Pro známou vysokou expresi PD-L1 ve vzorku z plic plic již PD-L1 v biopsii z ledviny nebylo došetřováno. Definitivní staging byl tedy cT4 cN3 (supraklavikulární uzlina vpravo) pM1c (pravá a levá ledvina), stadium IVB. Výkonnostní stav pacienta dle ECOG byl 1. Ten samý měsíc byla zahájena léčba pembrolizumabem ve standardním dávkovacím režimu 200 mg každé 3 týdny.

Po druhém podání pembrolizumabu si pacient začal stěžovat na bolesti velkých i malých kloubů s ranní ztuhlostí. Klinicky byly klouby bez známek zánětu. Laboratorně byla jen mírná elevace zánětlivých parametrů (CRP 40 mg/l). V rámci diferenciální diagnostiky byl vyšetřen panel autoprotilátek s průkazem zvýšených hodnot RF (59 kIU/l) a anti-CCP (2254,4 kU/l). Pacientovi byla nasazena léčba nesteroidním antiflogistikem (diclofenac 75 mg), které užíval při bolestech průměrně jednou denně. Revmatologickým konziliem byl stav uzavřen jako polyartritida stupně 2 indukovaná pembrolizumabem. Autoimunitní onemocnění bylo středně aktivní, pacienta omezovalo částečně, neprogredovalo. Dle doporučení ESMO byla zahájená léčba nízkými dávkami prednisonu (5 mg/den), pacient v imunoterapii pokračoval. Další léčba již probíhala bez komplikací.

Na restagingovém CT trupu v říjnu 2023 byla popsána regrese velikosti expanze pravé

plíce, nitrohrudní i retrokavální lymfadenopatie a meta ložisek ledvin. Pacient pokračoval v pembrolizumabu v zavedeném režimu. Na kontrolním CT trupu v únoru 2024 byla bohužel popsána progrese primárního tumoru pravé plíce, hilové lymfadenopatie i meta infiltrace ledvin o více než 20 %. Nález byl proto uzavřen jako progrese onemocnění a první linie paliativní systémové léčby byla ukončena po podání 10 cyklů pembrolizumabu. Do druhé linie byl zvolen kombinovaný chemoterapeutický režim karboplatina AUC 5 a paklitaxel 175 mg/m^2 ve třítýdenním režimu prozatím s dobrou tolerancí.

Do druhé linie byl zvolen kombinovaný chemoterapeutický režim karboplatina AUC 5 a paklitaxel 175 mg/m^2 ve třítýdenním režimu, prozatím s dobrou tolerancí i odpovědí. Na nejnovějším CT zobrazení trupu je po 4 sériích chemoterapie popsaná vcelku výrazná redukce objemu tumoru pravé plíce na vel. 97 × 73 × 60 mm (ve stejných rozměrech byl 120 × 93 × 80 mm) i ložiska levé ledviny (z 40 × 40 × 27 mm na 27 × 24 × 14 mm), ostatní nález stacionární. V chemoterapii proto pokračováno v zavedeném režimu i dávkách.

Diskuze

Pembrolizumab v první linii je vhodný pro pacienty s metastatickým NSCLC, s vysokou expresí PD-L1, TPS ≥ 50 %, neskvamózní i skvamózní histologie, s výkonnostním stavem dle ECOG 0–1. Pacient současně musí splňovat standardní kritéria pro imunoterapii (6). V prezentované kazuistice se jedná o karcinom plic u kuřáka v 72 letech, kdy byl nález z biopsie plic patologem uzavřen jako „spíše" dlaždicobuněčný, ovšem v biopsii z pravé ledviny byla již jednoznačná diagnóza dlaždicobuněčného karcinomu původem z plic. U pacienta byla prokázána vysoká exprese PD-L1 na nádorových buňkách s TPS víc než 50 %. Na základě výsledků studie KEYNOTE-024 byl do první linie zvolen pembrolizumab v monoterapii. Studie prokázala prodloužení přežití bez progrese (10,3 vs. 6,0 měsíce) i celkového přežití (30,0 vs. 14,2 měsíců) v rameni s pembrolizumabem ve srovnání s chemoterapií u pacientů s pokročilým NSCLC bez předchozí léčby, bez EGFR a ALK alterace (6, 7). Ve studii byl povolen crossover, kdy 82 % pacientů v rameni s chemoterapií při progresi přešlo na léčbu pembrolizumabem (7).

Léčba imunoterapii byla v prezentované kazuistice komplikována rozvojem autoimunitní artritidy. Artralgie je mezi pacienty léčenými pembrolizumabem jedním z nejčastějších nežádoucích účinků s incidencí kolem 9–12 % (8). Výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků imunoterapie (immunotherapy-related adverse events, irAE) predikuje lepší účinnost imunoterapie (9). Nežádoucí účinky spojené s léčbou stupně 3 až 5 se ve studii KEYNOTE-024 vyskytovaly méně u pacientů léčených pembrolizumabem ve srovnání s pacienty léčených chemoterapií (26,6 vs. 53,3 %) (7).

Závěr

Pembrolizumab se v prezentované kazuistice osvědčil jako účinná léčba pro NSCLC s vysokou expresí PD-L1, což je v souladu s výsledky studie KEYNOTE-024. Navzdory jeho účinnosti je důležité pravidelné sledování a správné hodnocení imunitně podmíněných nežádoucích účinků. V případě jejich výskytu je nezbytný multidisciplinární přístup. U prezentovaného pacienta se nenaplnil předpoklad lepší účinnosti imunoterapie při výskytu irAE.

LITERATURA

1. SVOD. [Internet]. Available from: https://svod.cz/.
2. Scatena C, Comin CE, Lapini A, et al. Renal metastasis from pulmonary adenocarcinoma: the pathologist's approach to an uncommon finding: case report and review of the literature. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2013;21(5):460-463. doi: 10.1097/PAI.0b013e31827101b1. PMID: 23060303.
3. Wang J, Wang L, Long L, et al. Solitary renal metastasis from squamous cell carcinoma of the lung: a case report. Medicine (Baltimore). 2019;98(5):e14310. doi: 10.1097/MD.0000000000014310. PMID: 30702606; PMCID: PMC6380867.
4. Zhou C, Urbauer DL, Fellman BM, et al. Metastases to the kidney: a comprehensive analysis of 151 patients from a tertiary referral centre. BJU Int. 2016;117(5):775-782. doi: 10.1111/bju.13194. Epub 2015 Jul 5. PMID: 26053895; PMCID: PMC4670601.
5. Flynn JP. Gerriets V. Pembrolizumab. 2019. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546616/#article-58888.s3.
6. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27718847.
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol. 2019;37(7):537-546. doi: 10.1200/JCO.18.00149. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620668.
8. Romão R, Mendes AS, Ranchor R, et al. Impact of Immune-Related Adverse Events on Immune Checkpoint Inhibitors Treated Cancer Patients' Survival: Single Center Experience and Literature Review. Cancers (Basel). 2023;15(3):888. doi: 10.3390/cancers15030888. PMID: 36765845; PMCID: PMC9913676.
9. Pagkopoulou E, Simopoulou T, Maragkouli E, et al. Arthritis and Myositis in a Patient Treated with Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitor Pembrolizumab for Lung Cancer. Mediterr J Rheumatol. 2020;31(3):355-357. doi: 10.31138/mjr.31.3.355. PMID: 33163870; PMCID: PMC7641028.

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

Samovyšetrenie prsníkov ako dôležitá súčasť prevencie rakoviny prsníka u žien

Lucia Mazúchová, Simona Kelčíková, Erika Maskálová
Ústav pôrodnej asistencie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine

Rakovina prsníka patrí medzi globálne problémy verejného zdravia. Včasná diagnostika ochorenia môže viesť k dobrej prognóze a vysokej miere prežitia. Je nevyhnutné šíriť kultúru prevencie, povedomia o význame skríningu počas celého života. Príspevok objasňuje samovyšetrenie prsníkov ako možnosť, ktorou by sa mohlo dosiahnuť včasné a ľahké rozpoznanie akýchkoľvek zmien na prsníku. Táto nákladovo efektívna, pohodlná, bezbolestná a neinvazívna skríningová metóda sa preukázala ako významná pre včasnú detekciu rakoviny prsníka. V záujme včasnej prevencie rakoviny prsníka môžu významnú úlohu zohrať sestry a pôrodné asistentky vzdelávaním žien o samovyšetrení prsníkov.

Kľúčové slová: karcinóm prsníka, prevencia, samovyšetrenie, edukácia, sestra, pôrodná asistentka.

Breast self-examination as an important part of prevention of breast cancer in women

Breast cancer is a global public health problem. Early diagnosis of the disease can lead to a good prognosis and high survival rates. It is essential to spread a culture of prevention, awareness of the importance of screening throughout life. The paper explains breast self-examination as an option that could achieve early and easy detection of any breast changes. This cost-effective, convenient, painless and non-invasive screening method has proven to be significant for early detection of breast cancer. Nurses and midwives can play an important role in the early prevention of breast cancer by educating women about breast self-examination.

Key words: breast cancer, prevention, self-examination, education, nurse, midwife.

Úvod

Karcinóm prsníka je celosvetovo najčastejším zhubným nádorom u žien, ktorý postihuje viac ako 2 milióny žien na celom svete (1). Oficiálny dokument „Slovensko – Zdravotný profil krajiny 2021“ uvádza, že v roku 2021 pribudlo celkovo 13 509 novo diagnostikovaných žien na rakovinu a z toho až 23 % bola ženám diagnostikovaná rakovina prsníka (2). Frekvencia výskytu karcinómu prsníka stále stúpa (3) a predpokladá sa, že do roku 2050 vzrastie na približne 3,2 milióna nových prípadov ročne (1). Je príčinou ľudského utrpenia a predčasnej úmrtnosti žien (4). Spôsobuje najväčší počet úmrtí súvisiacich s rakovinou u žien (5). Podľa Ministerstva zdravotníctva SR (6) mnoho žien je diagnostikovaných už s pokročilou rakovinou prsníka a v priemere 300 žien ročne na Slovensku zomiera zbytočne len preto, že nešli na preventívnu prehliadku, ktorá by odhalila ochorenie včas. Oneskorenie pri hľadaní liečby po diagnóze alebo vyhľadaní lekárskej pomoci po objavení sa symptómov rakoviny prsníka znižuje úroveň úspešného výsledku liečby, a tým znižuje dĺžku prežitia.

Hoci je miera incidencie vyššia u žien starších ako 50 rokov, miera diagnostikovania rakoviny prsníka sa zvyšuje aj u mladých žien (1).

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:
Príspevok podporila Vedecká grantová agentúra Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu SR a SAV (číslo grantu VEGA 1/0286/22).

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(3):223-226**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.043**
Článek přijat redakcí: 29. 1. 2024
Článek přijat k tisku: 4. 4. 2024

Mgr. Lucia Mazúchová, PhD.
lucia.mazuchova@uniba.sk

Je pozitívne, že postupne dochádza k zásadnému zlepšovaniu prognózy pre mnohé pacientky, a to hlavne vďaka včasnej diagnostike a významnému rozvoju liečebných možností. Úspešnosť liečby je 90–100 %, ak sa ochorenie zachytí včas a správne lieči (7). Aj Sarker et al. (1) uvádzajú, že včasná diagnostika rakoviny prsníka je najlepším prístupom k jej kontrole, ktorá môže viesť k zmierneniu súvisiacej mortality a morbidity.

Riziko karcinómu prsníka je spojené s genetickými, endokrinnými, stravovacími, environmentálnymi faktormi, životným štýlom a predchádzajúcim ochorením prsníka, avšak viac ako polovicu prípadov nemožno pripísať žiadnemu známemu rizikovému faktoru (8).

Toto ochorenie predstavuje značnú fyzickú, emocionálnu a finančnú záťaž pre postihnutých jednotlivcov a ich rodiny, ako aj pre komunitu a zdravotnícke systémy (9). Tieto pacientky žijú v strachu a neistote z budúcnosti, z pocitu hrozby predčasnej smrti, z pocitu straty ženskosti, z frustrácie a ďalších emocionálnych disparít, ktoré zásadne znižujú ich kvalitu života (7).

Prevencia

Prevencia a včasné odhalenie rakoviny prsníka sú kriticky dôležitými prostriedkami na zníženie záťaže tohto ochorenia. Svetová zdravotnícka organizácia pre včasnú detekciu odporúča klinické vyšetrenie prsníkov, mamografiu, ako aj samovyšetrenie prsníkov. Cieľom iniciatívy WHO Global Breast Cancer Initiative (GBCI) je znížiť globálnu úmrtnosť na rakovinu prsníka o 2,5 % ročne, čím sa odvráti 2,5 milióna úmrtí na rakovinu prsníka celosvetovo medzi rokmi 2020 a 2040. K dosiahnutiu týchto cieľov boli vytýčené piliere: podpora zdravia na včasnú detekciu, včasná diagnóza, komplexné riadenie rakoviny prsníka, poskytovanie vzdelávania na zlepšenie povedomia žien o znakoch a symptómoch rakoviny prsníka, vedenie k pochopeniu dôležitosti včasného odhalenia karcinómu prsníka a jeho liečby (10).

Zvyšovanie povedomia ponúka taktiež lepšiu prognózu pre včasnú detekciu rakoviny prsníka. Je významné poskytovať informácie a zvyšovať vedomostnú úroveň žien tak, aby úspešne zvládli jednotlivé postupy primárnej, sekundárnej a terciárnej prevencie v celej šírke. Vzdelávanie a informovanosť o rakovine prsníka môžu byť kľúčom k včasnému odhaleniu rakoviny prsníka a následnému zvýšeniu miery prežitia. Štúdie preukázali výrazne zlepšené znalosti a povedomie o rakovine prsníka po vzdelávacích intervenciách s použitím rôznych zdravotníckych vzdelávacích nástrojov, ako sú skupinové diskusie, video ukážky a brožúry (11, 12).

Prevencia rakoviny prsníka zahŕňa taktiež zmeny životného štýlu, vyhýbanie sa rizikovým faktorom, lieky na liečbu prekanceróznych stavov a operáciu na zníženie rizika (13).

Významnou súčasťou prevencie je **pravidelné navštevovanie preventívnych prehliadok,** ktorých sa na Slovensku zúčastňuje len 30 % žien (14).

Vyšetrenie prsníkov, ktoré sa vykonáva pomocou aspekcie a palpácie gynekológom alebo sestrou/pôrodnou asistentkou by malo byť súčasťou preventívnych gynekologických prehliadok.

Samovyšetrenie prsníkov

Samovyšetrenie prsníkov predstavuje prvý krok v prevencii rakoviny prsníka (1). Bežnou skríningovou metódou, ktorú si žena dokáže robiť sama, je vyšetrenie oboch prsníkov. Je potrebné však zdôrazniť, že samovyšetrenie prsníkov nenahrádza pravidelné lekárske prehliadky a slúži ako doplnok k týmto prehliadkam, pričom umožňuje ženám rozpoznať príznaky rakoviny prsníka v rannom štádiu (15).

Samovyšetrenie prsníkov je nákladovo efektívna, pohodlná, bezbolestná, ľahko aplikovateľná, intímna, bezpečná a neinvazívna skríningová metóda, ktorá sa preukázala ako významná pre včasnú detekciu rakoviny prsníka (16, 4). Umožňuje naučiť sa rozoznávať štruktúru a celkový vzhľad prsníka, aby bolo možné zachytiť skoré a nezvyčajné zmeny oproti jeho základnej fyziognómii (8). Samovyšetrenie prsníkov vyžaduje, aby ženy vedeli, ako ich zdravé prsia vyzerajú a ako sa cítia, aby mohli skontrolovať akékoľvek uzliny, sekréty, hrčky a zmeny veľkosti, tvaru, štruktúry, farby (9). Možnosť včasného a ľahkého rozpoznania akýchkoľvek zmien na prsníku by sa mohla dosiahnuť, keď ženy realizujú samovyšetrenie prsníkov pravidelne (15). Samovyštrenie sa odporúča robiť na druhý alebo tretí deň po skončení menštruácie. Samovyšetrenie prsníkov si môžu robiť aj ženy, ktoré podstúpili operáciu prsníka, sú tehotné alebo dojčia.

Podľa nedávnej štúdie na Slovensku realizovanej u študentiek vysokých škôl bola zistená menej uspokojivá úroveň vedomostí a neuspokojivá adherencia vykonávať samovyšetrenie prsníkov. Len 31,6 % vysokoškoláčok preukázalo dostatočnú úroveň vedomostí, 19,6 % pozitívny postoj k problematike a iba 15,2 % vysokoškoláčok preukázalo uspokojivú adherenciu so samovyšetrovaním prsníkov (15). Je potrebné konštatovať, že tieto výsledky sú oproti bežnej populácie žien nadhodnotené, nakoľko ide o študentky, z ktorých polovica študovala na vysokých školách so zdravotníckym zameraním. Iná nedávna štúdia realizovaná v Taliansku zistila, že hoci samovyšetrenie prsníkov bolo považované respondentkami za dôležitý nástroj v skorej detekcii rakoviny prsníka, vykonávalo ho len 4 % žien a takmer polovica sa vyjadrila, že nevie, ako ho vykonávať správne. Boli identifikované viaceré bariéry k realizovaniu samovyšetrenia prsníkov a to: nedostatočné povedomie o rakovine prsníka; nedostatok času, nedostatok sebavedomia, strach z možného odhalenia hrčky/lézie a pocit nešikovnosti s manipuláciou s prsníkom; úzkosť, zábudlivosť a nedostatok motivačnej podpory (8). Podľa iných štúdií boli zistené ďalšie faktory, ktoré bránia samovyšetreniu prsníkov ako absencia príznakov a symptómov, strach, nedostatok odporúčaní zdravotníckych pracovníkov, bolesti, rozpaky, nedostatok priaznivého prostredia a kultúrnej podpory a absencie podpory od partnera/manžela (17, 18). Boli identifikované aj pozitívne faktory ovplyvňujúce realizáciu samovyšetrenia prsníkov ako postoje k rakovine prsníka, poznatky o rizikových faktoroch, sociálny vplyv a sebaúčinnosť (19, 9). Aj Black, Richmond (20) preukázali, že postoje k samovyšetreniu môžu mať významný vplyv na postupy včasného odhalenia. Rodinná anamnéza rakoviny prsníka bola ďalším významným faktorom spojeným s praxou samovyšetrenia prsníkov (16).

Keďže výsledky štúdií ukazujú slabú adherenciu a nedostatok vedomostí o spôsoboch, načasovaní a výhodách skríningovej

metódy samovyšetrenia, vyplýva na povrch kritická potreba poskytnúť ženám viac informácií a zaviesť vzdelávacie programy, nové modely starostlivosti na podporu správneho vykonávania samovyšetrenia.

Ako môže byť nápomocná sestra/pôrodná asistentka?

Sestry a pôrodné asistentky sú ideálnymi zdravotníckymi pracovníkmi, ktorí môžu zohrať významnú úlohu v prevencii rakoviny prsníka. Je nevyhnutnosťou z ich strany sa viac angažovať v tejto oblasti zvyšovaním informovanosti verejnosti o prevencii rakoviny prsníka, ako aj podporovaním a motivovaním žien k samovyšetreniu prsníkov a vytváraním pozitívnych postojov k tejto skríningovej metóde. Aj Hussain, Sullivan (21) uvádzajú, že sestry/pôrodné asistentky by mali viesť ženy k samovyšetreniu, aby spoznali svoje prsníky a akékoľvek ich zmeny okamžite hlásili svojim poskytovateľom zdravotníckej starostlivosti. Je tiež dôležité, aby sestry/pôrodné asistentky chápali dôležitosť samovyšetrenia prsníkov a verili, že môžu dosiahnuť zmenu, ak očakávajú, že presvedčia ženy, ktoré edukujú.

Žena by mala byť sestrou/pôrodnou asistentkou poučená pri každej preventívnej prehliadke o postupe, útvaroch, ktoré si žena môže vyhmatať pri vykonávaní samovyšetrenia prsníkov a o rizikových faktoroch vzniku karcinómu prsníka a jeho príznakoch. Edukáciu je potrebné robiť u všetkých žien a ešte s väčším dôrazom pri rizikových pacientkach, ako napr. pri ženách nad 50 rokov alebo pacientkach, ktoré majú v rodinnej anamnéze rakovinu prsníka.

Keďže samovyšetrenie prsníkov je možné vykonávať už od 20. roku života, bolo by užitočné zo strany sestier/pôrodných asistentiek angažovať sa vo vzdelávacích a informačných projektoch, kampaniach na školách/univerzitách, ktoré by viedli mladé ženy, aby si viac uvedomili zdravie svojich prsníkov. Edukáciu by bolo užitočné doplniť nácvikom zručností priamo na modeloch prsníkov simuláciou samovyšetrenia. Získané informácie by mohli byť nápomocné ženám vykonávať samovyšetrenie prsníkov každý mesiac, a to s dôrazom, aby sa táto činnosť postupne stala pre nich samozrejmosťou, zautomatizovaným stereotypom preventívneho správania. Existujú dôkazy, že ženy, ktoré správne praktizujú samovyšetrenie prsníkov každý mesiac, majú väčšiu pravdepodobnosť, že zistia hrčku v ranom štádiu jej vývinu a včasná diagnóza ovplyvňuje skorú liečbu, čím sa dosiahne lepšia miera prežitia (22).

Zo strany sestier/pôrodných asistentiek je potrebné si uvedomovať, že majú možnosť byť prínosom v prevencii rakoviny prsníka, že majú zodpovednosť za to, aby ženy nepremeškali možnosti včasného odhalenia a liečby kvôli nedostatku informácií, vedomostí a povedomia o rakovine prsníka, ako aj o postupoch skríningu rakoviny prsníka.

V kontexte spomenutého je dôležité zdôrazniť, že sestry/pôrodné asistentky, aby mohli byť prínosom, očakáva sa, že si budú zvyšovať svoje vedomosti o rakovine prsníka a technikách samovyšetrenia prsníka a budú zároveň samé príkladom pre ostatných.

V rámci podpory zdravia sa žiada aby sestry/pôrodné asistentky disponovali rozšírenými a špecializovanými vedomosťami a kompetenciami, aby mohli účinne skríningovať, identifikovať, radiť a vhodne posielať rizikové ženy do špecializovanej starostlivosti (23).

Úloha neziskových organizácií

Dôležitú úlohu v prevencii zohrávajú aj mimovládne neziskové organizácie.

Na Slovensku sú to napríklad občianske združenia Liga proti rakovine, Nie rakovine, Venuše, ktoré sa snažia o pomoc ženám, ktoré už trpia na toto ochorenie, ale aj šíria osvetu a edukujú ženy po celom Slovensku. Je pozitívne, že tieto organizácie poskytujú osvetu aj v online prostredí, ktoré je ľahko dostupné a poskytujú konkrétne návody na samovyšetrenie prsníkov prostredníctvom užitočných videí.

V Českej republike je napr. organizácia Loono, ktorá je zložená z tímu mladých lekárov a študentov medicíny, ktorí sa snažia vzdelávať verejnosť aj v oblasti reprodukčného zdravia, v prevencii onkologických ochorení. Konkrétne v rámci kampane „Sahám si na ně každý měsíc – #prsakoule“ učia ako správne a pravidelne vyšetrovať prsníky a odhaliť tak rakovinu (24).

Spoločnosť Dialog Jessenius spoločne s Alianciou žien s karcinómom prsníka realizuje kampaň Ruce na prsa, ktorá sa venuje ženám do 35 rokov. Táto kampaň sa zameriava na osvetu, prevenciu a motiváciu verejnosti k zodpovednému prístupu k vlastnému zdraviu a životu (25).

Záver

V súvislosti s rakovinou prsníka je kriticky dôležitá prevencia, skríning, včasný záchyt. V záujme včasnej prevencie rakoviny prsníka môžu významnú úlohu zohrať sestry a pôrodné asistentky vzdelávaním žien v zmysle realizovania správania na ochranu a podporu zdravia, ktorého súčasťou je aj edukácia o samovyšetrení prsníkov. Táto metóda môže skutočne viesť k včasnej diagnostike, dobrej prognóze a vysokej miere prežitia, preto by sa mala považovať za dôležitú a realizovateľnú preventívnu stratégiu rakoviny prsníka, kde edukačná úloha sestier a pôrodných asistentiek môže byť kľúčová.

LITERATÚRA

1. Sarker R, Islam MS, Moonajilin MS, et al. Knowledge of breast cancer and breast self-examination practices and its barriers among university female students in Bangladesh: Findings from a cross-sectional study. PLoS ONE. 2022;17(6):e0270417.
2. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies, Slovensko: Zdravotný profil krajiny 2021, State of Health in the EU, OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brusel. [Internet]. 2021. [cit. 2024-01-15]. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/2021_chp_sk_slovak.pdf.
3. Čmejlová V. Komplexní léčba časného karcinomu prsu. Onkologie. 2020;14(4):148-156.
4. Coughlin SS. Epidemiology of breast cancer in women. Adv Exp Med Biol. 2019;1152:9-29.
5. DeSantis C, Ma J, Bryan L, et al. Breast cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):52-62.
6. Ministerstvo zdravotníctva SR. Skríning a prevencia môžu zachrániť život. [Internet]. 2019. [cit. 2024-01-16]. Available from: https://www.health.gov.sk/Clanok?skrining-rakovina-prevencia.
7. Dančíková T. Karcinóm prsníka a kvalita života ženy. Paliat med liec boles, 2012;5(2): 54-56.
8. Conte L, De Nunzio G, Lupo R, et al. Breast Cancer Prevention: The Key Role of Population Screening, Breast Self-Examination (BSE) and Technological Tools. Survey of Italian Women. J Canc Educ. 2023;38:1728-1742.
9. Ştefănuţ AM, Vintilă M. Psychotherapeutic intervention on breast self-examination based on Health Belief Model. Curr Psychol. 2023;42:15616-24.
10. World Health Organization. Brest cancer. [Internet]. 2021. [cit. 2024-01-12]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer.
11. Ali AN, Yuan FJ, Ying CH, et al. Effectiveness of interven-

tion on awareness and knowledge of breast self-examination among the potentially at risk population for breast cancer. Asian Oncol Res J. 2019;2(1):1-13.
12. Bala D, Gameti H. An educational intervention study of breast self examination (BSE) in 250 women beneficiaries of urban health centers of west zone of Ahmedabad. Healthline. 2011;2(2):46-49.
13. National Cancer Institute. Breast Cancer Prevention. [Internet]. 2023. [cited 2024-01-14]. Available from: https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-prevention-pdq.
14. Kelčíková S, Mazúchoá L, Melchioryová P. Rozhodujúce faktory motivácie žien vo vzťahu k preventívnej gynekologickej prehliadke. Psychosom. 2020;18(3–4):117-129.
15. Kelčíková S, Beťáková N, Mazúchová L, et al. Samovyšetrenie prsníkov u študentiek vysokých škôl v kontexte prevencie. In Hudečková H, Jakušová V, Švihrová V, Baška T, editori. Aktuálne problémy verejného zdravia vo výskume a praxi V. Martin: Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského;2023:43-59.
16. Mekonnen BD. Breast self-examination practice and associated factors among female healthcare workers in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;10;15(11):e0241961.
17. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, et al. PRESS peer review of electronic search strategies: 2015 guideline statement. J Clin Epidemiol. 2016;75:40-46.
18. Abay M, Tuke G, Zewdie E, et al. Breast self-examination practice and associated factors among women aged 20–70 years attending public health institutions of Adwa town, North Ethiopia. BMC research notes. 2018;11(1):622.
19. Ju N, Liao S, Zheng S, et al. Structural equation modeling to detect predictors of breast self-examination behavior: Implications for intervention planning. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47(2):583-591.
20. Black E, Richmond R. Improving early detection of breast cancer in sub-Saharan Africa: why mammography may not be the way forward. Glob Health. 2019;15(3):1-11.
21. Hussain SA, Sullivan R. Cancer control in Bangladesh. J Clin Oncol. 2013;43(12):1159-1169.
22. Ertem G, Koçer A. Breast self-examination among nurses and midwives in Odemis health district in Turkey. Indian J Cancer. 2009;46(3):208-213.
23. Oelhafen S, Hölzli U, Häsänen M, et al. Increasing midwives' ethical competence: a European educational and practice development project. Int J Ethics Educ. 2017;2(2):147-160.
24. Loono. Samovyšetření prsu a varlat. [Internet]. 2024. [cited 2024-04-05]. Available from: https://www.loono.cz/prevence/samovysetreni.
25. Dialog Jessenius. Ruce na prsa. [Internet]. 2024. [cited 2024-04-05]. Available from: https://www.rucenaprsa.cz/o-kampani.

Připravujeme do příští **Onkologie**

2024
4

HLAVNÍ TÉMA – KARCINOM ŽALUDKU
- HER2 negativní metastatický karcinom žaludku
- HER2 pozitivní metastatický karcinom žaludku
- Lokoregionálně pokročilý karcinom gastroesofageální junkce a žaludku: minulost, současnost, budoucnost
- Nové cíle v léčbě karcinomu žaludku

VYCHÁZÍ V ŘÍJNU

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY
- Využití kontrastních látek při plánování CT v radioterapii
- Inovace a vývoj v terapii chronické lymfocytární leukemie
- Léčba mCRC fruchintinibem

SDĚLENÍ Z PRAXE
- Časná oční toxicita cílené léčby metastazujícího melanomu
- Cemiplimab v léčbě kožního squamózního karcinomu
- Fanconiho syndrom po chemoterapii s ifosfamidem
- Závažná imunitně zprostředkovaná kolitida po terapii inhibitory kontrolních bodů vyléčená infliximabem

Přinášíme také zajímavá supplementa, nové publikace a mnoho dalších zajímavostí z oboru …

SOLEN MEDICAL EDUCATION



Léčba dospělých pacientů s melanomem stadia III nebo IV s mutací V600 genu BRAF[1]*

TAFINLAR + MEKINIST – využijte dlouhodobou účinnost kombinace přípravků v průběhu léčby vašich pacientů[2-6]

Kombinace přípravků TAFINLAR + MEKINIST nabízí rychlý nástup působení s dlouhodobou účinností[1-6]

*Přečtěte si prosím zkrácenou informaci o přípravcích TAFINLAR a MEKINIST.

Reference: **1.** SPC přípravku TAFINLAR a MEKINIST, datum poslední revize 25.4.2024. **2.** Long G.V., et al.: *N Engl J Med* 2017; 377:1813-1823. **3.** Hauschild A., et al.: *JCO* 2018 36:35, 3441-3449. **4.** Robert C., et al.: Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-636. **5.** Supplement to: Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al.: Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-1823. **6.** Dummer R., Hauschild A., Santinami M., et al.: Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med.*2020 Sep 17;383(12):1139-1148.

Zkrácená informace o přípravku Tafinlar 50 mg tvrdé tobolky, Tafinlar 75 mg tvrdé tobolky

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabrafenib-mesilát v množství odpovídajícím 50 mg, resp. 75 mg dabrafenibu. **Indikace:** Dabrafenib je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF. V kombinaci s trametinibem k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci. V kombinaci s trametinibem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s mutací V600 genu BRAF. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka dabrafenibu užívaného buď v monoterapii, nebo v kombinaci s trametinibem je 150 mg (dvě 75 mg tobolky) dvakrát denně (celková denní dávka 300 mg). Tobolky se polykají celé a zapíjejí vodou. Nesmí se žvýkat, otevírat, ani míchat s potravou nebo nápoji. Dabrafenib je třeba užít nejméně 1 hodinu před jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle a mezi jednotlivými dávkami je třeba ponechat interval přibližně 12 hodin. Ke zlepšení compliance pacienta je třeba dabrafenib užívat v podobnou dobu každý den. Pokud se užívá dabrafenib a trametinib v kombinaci, trametinib se má podávat jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou dabrafenibu. V případě toxicity spojené s užíváním dabrafenibu v kombinaci s trametinibem je nutné snížení dávky obou látek, přerušení nebo ukončení léčby. Při adjuvantní léčbě melanomu mají být pacienti léčeni po dobu 12 měsíců, pokud nedojde k rekurenci nemoci nebo se neobjeví nepřijatelná toxicita. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu ze dvou látek, jsou blíže popsány v textu SPC. U pacientů > 65 let není nutná počáteční úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater je třeba dabrafenib používat s opatrností a to jak při užívání v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem. Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Bezpečnost a účinnost dabrafenibu nebyly stanoveny u pacientů s melanomem nebo NSCLC s divokým typem genu BRAF, proto se dabrafenib u těchto pacientů nemá používat. Při podávání dabrafenibu jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem, se mohou vyskytovat nové malignity, a to jak kožní, tak v mimokožní lokalizaci. U 1 % pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem v klinických studiích byly zaznamenány závažné neinfekční febrilie, které byly doprovázené těžkou zimnicí, dehydratací, hypotenzí a/nebo akutním renálním selháním prerenálního původu u subjektů s původně normálními renálními funkcemi. Pokud je tělesná teplota pacienta ≥ 38 °C, léčba má být přerušena. U pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem byly zaznamenány případy kožního spinocelulárního karcinomu (cuSCC), které zahrnují léze klasifikované jako podtyp keratoakantomu. Před zahájením léčby dabrafenibem a poté každý měsíc v průběhu léčby a po dobu až 6 měsíců od ukončení léčby se doporučuje provádět kožní vyšetření. Ve sledování se má pokračovat po dobu 6 měsíců po ukončení léčby dabrafenibem nebo do zahájení další protinádorové léčby. Pacienti užívající dabrafenib jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem mají být v průběhu léčby sledováni s ohledem na subjektivní a objektivní oční příznaky a na sérový kreatinin. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. V souvislosti s trametinibem užívaným v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, výskyt intersticiálního plicního onemocnění nebo pneumonitidy, vyrážky a rhabdomyolýzy. Pokud se u pacientů v průběhu užívání dabrafenibu s trametinibem objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončete. U pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a lékových reakcí s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující vznik SCAR, je nutné léčbu dabrafenibem a trametinibem ukončit. U pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem byly hlášeny kolitidy a gastrointestinální perforace. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem pozorována hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH). Pokud se HLH potvrdí, musí být podávání dabrafenibu a trametinibu přerušeno a zahájena léčba HLH. "Užívání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem bylo spojeno s výskytem syndromu nádorového rozpadu (TLS). Pacienti s rizikovými faktory TLS mají být pečlivě sledováni a je třeba u nich zvážit profylaktickou hydrataci." **Interakce:** Při společném podávání dabrafenibu se silnými inhibitory CYP2C8 a CYP3A4 (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klarithromycin, ritonavir, sachinavir, telithromycin, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir), je třeba dabrafenib užívat s opatrností. Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)). Současné podávání dabrafenibu s warfarinem nebo s digoxinem může vést ke snížení expozice warfarinu, respektive digoxinu. Opakované podávání dávky trametinibu 2 mg jednou denně společně s dabrafenibem 150 mg dvakrát denně nevedlo ke klinicky významným změnám C$_{min}$ a AUC trametinibu nebo dabrafenibu. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a po dobu 2 týdnů po ukončení léčby dabrafenibem a 16 týdnů po poslední dávce trametinibu, je-li podáván v kombinaci s dabrafenibem. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Dabrafenib má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni o možné únavě a potížích se zrakem, které mohou tyto činnosti ovlivnit. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* papilom, snížení chuti k jídlu, bolest hlavy, kašel, nauzea, zvracení, průjem, hyperkeratóza, alopecie, vyrážka, syndrom palmoplantární erythrodyzestezie, artralgie, myalgie, bolest končetin, pyrexie, únava, zimnice, astenie. *Časté:* kožní spinocelulární karcinom, seborhoická keratóza, akrochordon (kožní přívěsky), bazocelulární karcinom, hypofosfatemie, hyperglykemie, "periferní neuropatie (včetně senzorické a motorické neuropatie)," zácpa, suchá kůže, pruritus, aktinická keratóza, kožní léze, erytém, fotosenzitivita, onemocnění podobné chřipce. Navíc pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem: *Velmi časté:* nazofaryngitida, závratě, hypertenze, hemoragie, abdominální bolest, zácpa, suchá kůže, pruritus, erytém, svalové spazmy, periferní otok, onemocnění podobné chřipce, zvýšení ALT, zvýšení AST. *Časté:* infekce močových cest, celulitida, folikulitida, paronychium, pustulózní vyrážka, neutropenie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, dehydratace, hyponatremie, rozmazané vidění, poruchy vidění, uveitida, snížení ejekční frakce, hypotenze, lymfedém, dušnost, sucho v ústech, stomatitida, akneiformní dermatitida, noční pocení, hyperhidróza, panikulitida, kožní fisury, zánět sliznice, otok obličeje, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení gamaglutamyltransferázy, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi. *Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Jedna lahvička obsahuje 28 nebo 120 tvrdých tobolek. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Registrační čísla:** EU/1/13/865/001-004. **Datum registrace:** 26. 8. 2013. **Datum poslední revize textu SPC:** 25. 4. 2024. **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 monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem v indikaci neresekovatelný nebo metastazující melanom s mutací V600 genu BRAF a v indikaci adjuvantní léčba dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V indikaci pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s mutací V600 genu BRAF úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena.* "Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Mekinist 0,5 mg potahované tablety Mekinist 2 mg potahované tablety

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinib dimethylsulfoxid v množství odpovídajícím 0,5 mg, resp. 2 mg trametinibu. **Indikace:** Trametinib je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF. V kombinaci s dabrafenibem k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci. V kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s mutací V600 genu BRAF. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být vedena pouze lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Pacient musí mít potvrzenou mutaci V600 genu BRAF pomocí validovaného testu. Doporučená zahajovací dávka trametinibu je 2 mg jednou denně. Doporučená zahajovací dávka dabrafenibu užívaného v kombinaci s trametinibem je 150 mg dvakrát denně. V případě toxicity spojené s užíváním trametinibu v kombinaci s dabrafenibem je nutné snížení dávky obou látek, přerušení nebo ukončení léčby. Při adjuvantní léčbě melanomu mají být pacienti léčeni po dobu 12 měsíců, pokud nedojde k rekurenci onemocnění nebo se neobjeví nepřijatelná toxicita. Vyskytne-li se u pacienta spinocelulární karcinom (cuSCC) nebo nový primární melanom, úprava dávky se nedoporučuje. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu ze dvou látek, jsou blíže popsány v textu SPC. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Trametinib je třeba používat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater, a to jak při užívání v monoterapii, tak v kombinaci s dabrafenibem. Trametinib se užívá perorálně. Tablety se nesmí žvýkat ani drtit a mají se užívat bez jídla. Jakmile se užívá trametinib a dabrafenib v kombinaci, trametinib se podává jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní nebo večerní dávkou dabrafenibu. *Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku.* **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba trametinibem v kombinaci s dabrafenibem má být zvažena u pacientů po předchozí léčbě BRAF inhibitory. Existují informace o výskytu nových malignit, je-li trametinib podáván v kombinaci s dabrafenibem. Byly hlášeny případy nově diagnostikovaného primárního melanomu a cuSCC u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem. U pacientů s mutacemi v RAS může dabrafenib na základě mechanismu účinku zvyšovat riziko vzniku malignit mimo kožní lokalizaci. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. Trametinib má být u pacientů s poruchou funkce levé komory užíván s opatrností. V souvislosti s trametinibem užívaným v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku a dále horečka, u které jsou její výskyt a závažnost zvýšeny v případě kombinační terapie. Pokud je tělesná teplota pacienta ≥ 38 °C, léčba má být přerušena. Léčbu trametinibem je třeba přerušit u pacientů se suspektním intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonitidou, včetně pacientů s novými nebo progresivními plicními symptomy a nálezy. Léčbu trametinibem je třeba trvale ukončit u pacientů s diagnostikovaným intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonitidou související s léčbou. Trametinib se nedoporučuje podávat pacientům s okluzí retinální žíly v anamnéze. Pokud se u pacientů objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončete. U pacientů užívajících trametinib v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a lékových reakcí s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující vznik SCAR, je nutné léčbu ukončit. Při léčbě trametinibem v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a lékových reakcí s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující vznik SCAR, je nutné léčbu dabrafenibem a trametinibem ukončit. U pacientů užívajících trametinib v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny kolitidy a gastrointestinální perforace, a to včetně případů s fatálními následky. Je zapotřebí zvýšené opatrnosti u pacientů s rizikovými faktory pro gastrointestinální perforaci, včetně divertikulitidy v anamnéze, metastáz v gastrointestinálním traktu a současného užívání léčivých přípravků se známým rizikem gastrointestinální perforace. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem pozorována hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH). Pokud se HLH potvrdí, musí být podávání trametinibu a dabrafenibu přerušeno a zahájena léčba HLH. "Užívání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem bylo spojeno s výskytem syndromu nádorového rozpadu (TLS). Pacienti s rizikovými faktory TLS mají být pečlivě sledováni a je třeba u nich zvážit profylaktickou hydrataci. "**Interakce:** Trametinib je *in vitro* substrátem efluxního transportéru P-gp, doporučuje se obezřetnost při současném podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory P-gp (např. verapamil, cyklosporin, ritonavir, chinidin, itrakonazol). Trametinib může způsobit přechodnou inhibici BCRP substrátů (např. pitavastatinu) ve střevě, která může být minimalizována odděleným podáním (s minimálně 2hodinovým odstupem) těchto léků a trametinibu. Při užívání v kombinaci s dabrafenibem, je třeba postupovat s opatrností u silných inhibitorů CYP2C8 a CYP3A4 (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klarithromycin, ritonavir, sachinavir, telithromycin, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir). Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)). Pacienti mají užívat trametinib v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Pacientky mají v průběhu léčby trametinibem a po dobu 16 týdnů po ukončení léčby používat účinné antikoncepční metody. Užívání v kombinaci s dabrafenibem může snížit účinnost hormonální antikoncepce. Trametinib se nemá podávat těhotným ženám a kojícím matkám. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Trametinib má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni o možné únavě, závratích a potížích se zrakem, které mohou tyto činnosti ovlivnit. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, sucho v ústech, vyrážka, akneiformní dermatitida, suchá kůže, pruritus, alopecie, únava, periferní edém, pyrexie, zvýšení AST. *Časté:* folikulitida, paronychium, celulitida, pustulózní vyrážka, anemie, hypersenzitivita, dehydratace, "periferní neuropatie (včetně senzorické a motorické neuropatie)," rozmazané vidění, periorbitální edém, poruchy vidění, dysfunkce levé komory, snížení ejekční frakce, bradykardie, lymfedém, pneumonitida, stomatitida, erytém, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, kožní fisury, popraskaná kůže, edém obličeje, zánět sliznic, astenie, zvýšení ALT, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatinkinázy v krvi. Navíc pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem: *Velmi časté:* nazofaryngitida, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závratě, abdominální bolest, erytém, artralgie, myalgie, bolest končetin, svalové spazmy, zimnice, astenie, onemocnění podobné chřipce, zvýšení ALT. *Časté:* infekce močových cest, spinocelulární karcinom, papilom, seborická keratóza, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, hyponatremie, hypofosfatemie, hyperglykemie, uveitida, hypotenze, aktinická keratóza, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, kožní léze, hyperhidróza, panikulitida, fotosenzitivita, zvýšení gamaglutamyltransferázy. *Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Lahvička obsahuje 7 nebo 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Registrační čísla:** Mekinist 0,5 mg – EU/1/14/931/001, EU/1/14/931/002. Mekinist 2 mg – EU/1/14/931/005, EU/1/14/931/006. **Datum registrace:** 30. 6. 2014. **Datum poslední revize textu SPC:** 25. 4. 2024. **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 kombinaci s dabrafenibem v indikaci neresekovatelný nebo metastazující melanom s mutací V600 genu BRAF a v indikaci adjuvantní léčba dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V indikaci pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s mutací V600 genu BRAF úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena.* "Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

CZ/443812/05/2024

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.cz



INDIKACE[1]

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

– dříve nebyli léčeni inhibitorem ALK

– byli dříve léčeni krizotinibem

DÁVKOVÁNÍ[1]

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

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

Alunbrig - Zkrácené informace o léčivém přípravku

Název: Alunbrig 30 mg potahované tablety, Alunbrig 90 mg potahované tablety, Alunbrig 180 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje brigatinibum 30/90/180 mg. **Indikace:** Přípravek Alunbrig je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK), kteří dříve nebyli léčeni inhibitorem ALK. Přípravek Alunbrig je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na ALK, kteří byli dříve léčeni krizotinibem. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka přípravku Alunbrig je 90 mg jednou denně po dobu prvních 7 dní a poté 180 mg jednou denně. Při přerušení léčby na dobu ≥14 dní z jiných důvodů, než jsou nežádoucí účinky, je třeba v léčbě pokračovat dávkou 90 mg jednou denně po dobu 7 dní a poté dávku zvýšit na hodnotu, která byla snášena před přerušením. Při vynechání dávky či zvracení se podává až příští dávka v obvyklou dobu. Snížení dávky přípravku Alunbrig je shrnuto v tabulce 1 Souhrnu údajů o přípravku. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížená počáteční dávka 60 mg jednou denně po dobu prvních 7 dní a poté 120 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje snížená počáteční dávka 60 mg jednou denně po dobu prvních 7 dní a poté 90 mg jednou denně. Bezpečnost a účinnost přípravku Alunbrig u pacientů do 18 let nebyly dosud stanoveny. Přípravek Alunbrig je určen k perorálnímu podání. Tablety je třeba spolknout celé a zapít vodou. Přípravek lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se mohou vyskytnout závažné, život ohrožující a fatální plicní nežádoucí účinky, včetně účinků, jejichž charakteristiky odpovídají ILD/pneumonitidě. U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytla hypertenze a bradykardie. Je třeba pravidelně sledovat tepovou frekvenci a krevní tlak. U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytly poruchy zraku. Pacienty je třeba poučit, aby hlásili jakékoli symptomy zrakových poruch. U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytlo zvýšení hladin kreatinfosfokinázy, amylázy, lipázy, ALT, AST a celkového bilirubinu. Během léčby přípravkem Alunbrig je třeba pravidelně sledovat hladiny těchto parametrů. U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytlo zvýšení hladiny glukózy v séru. Před zahájením léčby přípravkem Alunbrig je třeba posoudit hladinu glukózy v séru nalačno a dále je třeba ji pravidelně sledovat. **Lékové interakce:** *Inhibitory CYP3A:* Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku Alunbrig se silnými inhibitory CYP3A. Pokud se současnému podávání silných inhibitorů CYP3A nelze vyhnout, je třeba dávku přípravku Alunbrig snížit přibližně o 50 %. *Induktory CYP3A:* Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku Alunbrig se silnými a středně silnými induktory CYP3A. Pokud se současnému užívání středně silných induktorů CYP3A nelze vyhnout, je možné po 7 dnech léčby stávající dávkou zvyšovat po 30 mg. Po ukončení podávání středně silného induktoru CYP3A, je třeba se vrátit k dávce přípravku Alunbrig, která byla tolerována před zahájením podávání středně silného induktoru CYP3A. *Substráty CYP3A:* Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Alunbrig a substrátů CYP3A s úzkým terapeutickým indexem, protože mohou mít sníženou účinnost. *Substráty transportérů:* Při souběžném podávání brigatinibu se substráty P-gp, BCRP, organickým kationtovým transportérem 1, proteiny mnohočetné lékové a toxinové extruze 1 a 2K s úzkým terapeutickým indexem je třeba pacienty pečlivě sledovat. **Těhotenství a kojení:** Ženám i mužům ve fertilním věku léčeným přípravkem Alunbrig je třeba doporučit, aby během léčby nepočali dítě. Přípravek Alunbrig podávaný těhotným ženám může způsobit poškození plodu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 25 %) byly zvýšení AST, zvýšení CK, hyperglykemie, zvýšená lipáza, hyperinzulinemie, průjem, zvýšení ALT, zvýšená amyláza, anémie, nauzea, únava, hypofosfatemie, snížený počet lymfocytů, kašel, zvýšená alkalická fosfatáza, vyrážka, prodloužený APTT, myalgie, bolest hlavy, hypertenze, snížený počet leukocytů, dyspnoe a zvracení. Nejčastějšími jinými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) byly pneumonie, pneumonitida, dyspnoe a pyrexie. Úplný přehled nežádoucích účinků: viz úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/18/1264/001-012. **Datum poslední revize*:** 07/2023.

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

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

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

Reference: 1. Souhrn údajů o léčivém přípravku (SPC) Alunbrig, datum poslední revize 7/2023, www.sukl.cz.

C-APROM/CZ/ALUN/0033 | Datum přípravy 6/2024

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

Takeda