

Onkologie

2024

4

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

HLAVNÍ TÉMA – KARCINOM ŽALUDKU

Lokoregionálně pokročilý karcinom gastroesophageální junkce a žaludku:
minulost, současnost, budoucnost

Her2 negativní metastatický karcinom žaludku

Her2 pozitivní metastatický karcinom žaludku

Nové cíle v léčbě karcinomu žaludku

Trifluridin/tipiracil ve 4. linii léčby metastatického karcinomu distálního jícnu a kardie

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Využití kontrastních látek při plánovacím CT v radioterapii

SDĚLENÍ Z PRAXE

Efekt léčby kombinací trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem

Fanconiho syndrom po podání ifosfamidů u pacientky s Ewingovým sarkomem

Cemiplimab v léčbě lokoregionálně metastazujícího kožního
spinocelulárního karcinomu

Fruchintinib v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu



Reimagine Survival

Doporučená léčba
dle NCCN guidelines¹

Ve studii FRESCO-2 přípravek FRUZAQLA®[▽] (fruchintinib) + BSC významně prodloužil celkové přežití oproti placebo + BSC (7,4 oproti 4,8 měsícům, rozdíl 2,6 měsíců); HR=0,66 (95% CI: 0,55-0,80); P<0,001²

BSC=nejlepší podpůrná léčba; CI=interval spolehlivosti; HR=poměr rizik;

mCRC=metastatický kolorektální karcinom.

Design studie: FRESCO-2 je mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická studie fáze 3, která srovnávala přípravek Fruzaqla s nejlepší podpůrnou péčí (BSC) (zařazeno bylo 461 pacientů) a placebo s BSC (zařazeno bylo 230 pacientů) u pacientů s dříve léčeným metastazujícím kolorektálním karcinomem. Primárním cílem sledování bylo celkové přežití (OS), hlavním sekundárním cílem bylo přežití bez progresu (PFS).

Reference: 1. NCCN guidelines Colon 3.2024, <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>, datum přístupu 25.6.2024. 2. Souhrn údajů o přípravku Fruzaqla (SPC), datum poslední revize 6/2024, www.sukl.cz.

Fruzaqla – Zkrácené informace o léčivém přípravku

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

Název: Fruzaqla 1 mg tvrdé tobolky, Fruzaqla 5 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje fruchintinib 1/5 mg. **Indikace:** Přípravek FRUZAQLA je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC), kteří byli dříve léčeni dostupnými typy léčby, včetně chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu, oxaliplatinu a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek, a u kterých došlo k progresi nebo netolerují léčbu trifluridinem s tipiracilem nebo regorafenibem. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka fruchintinibu je 5 mg (jedna 5mg tobolka) jednou denně vždy přibližně ve stejnou dobu po 21 po sobě jdoucích dní, následovaných 7denní přestávkou u užívání, což představuje kompletní cyklus 28 dní. Léčba fruchintinibem má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován přínos nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita. Jestliže od doby, kdy se vynechaná dávka měla užít, uplynulo méně než 12 hodin, je třeba ji užít a další dávka se má užít podle plánu. Pokud uplynulo více než 12 hodin, dávka se vynechává. Pokud pacient po užítí dávky zvrací, nesmí ve stejný den opakovaně užít dávku, ale musí následující den pokračovat obvyklým dávkováním, jak je předepsáno. Snížení dávky přípravku Fruzaqla je shrnuto v tabulce 1 Souhrnu údajů o přípravku. Doporučená úprava dávky při výskytu nežádoucích účinků je uvedena v tabulce 2 Souhrnu údajů o přípravku. Úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin. Úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů ve věku 65 a více let není nutná žádná úprava dávky. U pediatrické populace neexistuje relevantní použití přípravku. Přípravek FRUZAQLA je určen k perorálnímu podání. Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla a mají se spolknout vcelku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených fruchintinibem byla hlášena hypertenze, včetně hypertenzní krize. Před započatím léčby je třeba již existující hypertenzi sledovat a zajistit její adekvátní kontrolu. V případě hypertenze, kterou nelze kontrolovat antihypertenzní léčbou, a u pacientů s hypertenzní krizí se musí podávání fruchintinibu trvale ukončit. U pacientů léčených fruchintinibem byly hlášeny hemoragické příhody. U pacientů ohrožených krvácením, včetně pacientů léčených antikoagulancí a dalšími souběžně podávanými přípravky, které zvyšují riziko krvácení, je třeba sledovat hematologické a koagulační profily. V případě závažného krvácení vyžadujícího okamžitý lékařský zákrok se musí podávání fruchintinibu trvale ukončit. U pacientů léčených fruchintinibem byly hlášeny příhody gastrointestinální perforace. V průběhu léčby fruchintinibem je nutné pravidelně sledovat příznaky GI perforace. U pacientů s GI perforací se musí podávání fruchintinibu trvale ukončit. U pacientů léčených fruchintinibem se objevily případy proteinurie. Proteinurie se má sledovat před zahájením a během léčby fruchintinibem. V případě proteinurie ≥ 2 g/24 hodin, může být nezbytné léčbu přerušit, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit. U pacientů s nefrotickým syndromem je nutné léčbu fruchintinibem trvale ukončit. PPES je nejčastěji hlášeným dermatologickým nežádoucím účinkem. Pokud je zaznamenána kožní reakce stupně ≥ 2 , může být nezbytné léčbu přerušit, upravit dávkování nebo léčbu trvale ukončit. U 1 pacienta léčeného fruchintinibem v klinické studii byl hlášen PRES. U pacientů s PRES je nutné léčbu fruchintinibem ukončit. U 1 pacienta léčeného fruchintinibem v klinické studii byla hlášena porucha hojení ran. Pacientům se doporučuje, aby alespoň 2 týdny před operací přestali užívat fruchintinib. Fruchintinib nesmí být znovu podáván po dobu nejméně 2 týdnů po operaci. Léčbu fruchintinibem se nedoporučuje zahajovat u pacientů, kteří v posledních 6 měsících prodělali tromboembolickou příhodu nebo kteří v posledních 12 měsících prodělali cévní mozkovou příhodu či tranzitorní ischemickou ataku. Pokud existuje podezření na arteriální trombózu, musí se podávání fruchintinibu ihned ukončit. **Lékové interakce:** Induktory CYP3A: Je třeba zabránit souběžnému podávání fruchintinibu se silnými a středně silnými induktory CYP3A. **Těhotenství a kojení:** Ženám ve fertilním věku má být doporučeno, aby během léčby fruchintinibem a alespoň 2 týdny po poslední dávce fruchintinibu používaly vysoce účinnou antikoncepci. Přípravek Fruzaqla podávaný těhotným ženám může způsobit poškození plodu. Bezpečnost užívání fruchintinibu v období kojení nebyla dosud stanovena. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Fruchintinib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání fruchintinibu se může vyskytnout únava. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou hypertenze, anorexie, proteinurie, PPES, hypotyreóza, dysfonie, průjem a astenie. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 jsou hypertenze a PPES. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky jsou gastrointestinální krvácení, pneumonie, hypertenze a gastrointestinální perforace. Úplný přehled nežádoucích účinků: viz úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Block 2 Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/24/1827/001-002. **Datum poslední revize textu:** 06/2024.

Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a 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.OZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlaste také podle národních legislativních požadavků.

C-APROM/CZ/FRZ/0019 | Datum přípravy materiálu: 9/2024

Copyright © 2024 Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o. Všechna práva vyhrazena.

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



Léčba nádorů žaludku

Vážené kolegyně, vážení kolegové,
hlavním tématem tohoto vydání časopisu *Onkologie* jsou nádory žaludku, kde byly v posledních letech publikovány výsledky řady přelomových studií, které vedly ke změně léčebného přístupu k tomuto onemocnění.

Globálně se jedná o 5. nejčastější malignitu a současně je to 5. nejčastější příčina úmrtí na zhoubné onemocnění. Ve střední a západní Evropě je patrný pokles incidence distálních nádorů žaludku a současný vzestup proximálně uložených nádorů – kardie a gastroesophageální junkce. Vzhledem k rostoucí incidenci, anatomické lokalizaci a obdobnému terapeutickému přístupu jsou diskutovány i tyto nádory.

V případě lokoregionálně pokročilých stadií onemocnění je diskutován vývoj terapeutického přístupu od primárního operačního výkonu v minulosti, přes současný standard (perioperační chemoterapii), až po nové trendy kombinující perioperační chemoterapii s cílenou terapií, či imunoterapií. Nicméně na případné začlenění těchto nových trendů do guidelines budeme muset vyčkat výsledků aktuálně probíhajících studií. Zvláště zajímavá je populace MSI-H lokoregionálně pokročilých ná-

dorů, kde je imunoterapie spojena s vysokou mírou dosažených pCR, což otevírá diskuzi o možném non-operačním řešení těchto pacientů.

U pacientů s Her2 negativním metastatickým karcinomem žaludku byla dlouhodobě standardem léčba platinovým dubletem. V současnosti má pevné místo v léčbě vhodných pacientů kombinace chemoterapie s imunoterapií v 1. linii onemocnění. Současně jsou diskutovány i možnosti léčby po progresi onemocnění, kde se ukazuje, že obdobně jako v případě pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem je pokračující léčba dalšími řadami systémové terapie spojena s kontrolou onemocnění a prodloužením přežití.

Her2 pozitivní metastatický karcinom žaludku byl dlouhodobě léčen v 1. linii léčby chemoterapií s trastuzumabem. Článek přináší četné negativní studie v rámci této populace pacientů, kdy jednou z příčin může být i značná časová a prostorová heterogenita exprese Her2. I zde ale recentně došlo k průlom, kdy je kombinace chemoterapie, cílené terapie a imunoterapie spojena s prodloužením přežití. Navíc se zdá, že trastuzumab deruxtecan si „našel“ další diagnózu, kde je spojený s významným klinickým benefitem.

Lepší poznání molekulárního podkladu nádorových onemocnění vede k identifikaci nových potenciálně targetabilních cílů. V případě nádorů žaludku je to nová podskupina, tzv. CLDN 18.2 pozitivní karcinom, kde je terapie zolbetuximabem v kombinaci s chemoterapií akceptována jako nový standard léčby. Další podskupinou je FGFR2b pozitivní karcinom, kde výsledky studií fáze II přinesly slibné signály. V současnosti probíhající studie fáze III mají za cíl definitivně prokázat význam blokování FGFR2b, bemarituzumabem. Specifickou populací, která je diskutována, je i MSI-H karcinom žaludku, kde imunoterapie je spojena s hlubokou mírou odpovědi a dlouhodobou kontrolou onemocnění.

Konečně prezentovaná kazuistika dokladuje význam sekvenční terapie, která může být spojena s dlouhodobou kontrolou onemocnění v případě racionální volby jednotlivých linií.

Věřím, že následující články vás zaujmou a pomohou zorientovat se v nových možnostech systémové léčby tohoto onemocnění. Přeji vám příjemné čtení.

Marián Liberko

Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

ONKOLOGIE ROČNÍK 18, 2024, ČÍSLO 4

TIRÁŽ

Redakční rada: prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., MUDr. Viera Bajčiová, CSc., prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., MUDr. Karel Cwierka, 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 Kultán, 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 Kultánová, kultanova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Děrešová

Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, mob.: 734 567 854
Daniela Stojanovská, stojanovskai@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 nenes 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 otisknutí 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.



SOLE
let s vámi

Obsah

SLOVO ÚVODEM

- 231** Marián Liberko
Léčba nádorů žaludku

HLAVNÍ TÉMA – KARCINOM ŽALUDKU

- 237** Marián Liberko, Renata Soumarová
Lokoregionálně pokročilý karcinom gastroesophageální junkce a žaludku: minulost, současnost, budoucnost
- 244** Marián Liberko, Renata Soumarová
Her2 negativní metastatický karcinom žaludku
- 249** Marián Liberko, Renata Soumarová
Her2 pozitivní metastatický karcinom žaludku
- 254** Marián Liberko, Renata Soumarová
Nové cíle v léčbě karcinomu žaludku
- 259** Marián Liberko, Renata Soumarová
Trifluridin/tipiracil ve 4. linii léčby metastatického karcinomu distálního jícnu a kardie

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázích **EBSCO** a **Scopus**

Využíváme systém **CrossRef**. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru **DOI**.



Uperold®

kalcifediol 255 µg

O KROK NAPŘED V LÉČBĚ I PREVENCI¹ NEDOSTATKU VITAMINU D

JEDNA TOBOLKA JEDNOU MĚSÍČNĚ
ŘEŠENÍ PRO MNOHO PACIENTŮ^{1,4}



JEDNODUCHÉ
DÁVKOVÁNÍ¹



RYCHLEJŠÍ
EFEKT²



ÚČINNÁ
LÉČBA^{1,2}



PREDIKOVATELNÉ
VÝSLEDKY³

Indikace přípravku Uperold®:¹

- Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých.
- Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky.
- Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D.

Zkrácená informace o přípravku Uperold®

Složení: Kalcifediol 255 mikrogramů v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých. Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky. Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D. **Dávkování:** Jedna tobolka jednou měsíčně. U některých pacientů mohou být nutné vyšší dávky, maximálně 1 tobolka týdně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku, hyperkalcemie (sérový vápník > 2,6 mmol/l) nebo hyperkalciurie, kalciová litiáza, hypervitaminóza D. **Upozornění:** Je nutný odpovídající příjem vápníku v potravě. Pro kontrolu terapeutických účinků proto mají být kromě 25(OH)D monitorovány následující parametry: sérový vápník, fosfor a alkalická fosfatáza a také vápník a fosfor v moči za 24 hodin. U poruchy funkce ledvin, srdečního selhání, sarkoidózy, tuberkulózy nebo jiného granulomatózního onemocnění podávat s opatrností a monitorovat – viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Kalcifediol může interferovat se stanovením cholesterolu a vést k falešnému zvýšení cholesterolu v séru. **Neužívat během těhotenství a při kojení.** Symptomy a léčba předávkování viz plné znění SPC. **Interakce:** Fenytoin, fenobarbital, primidon a další induktory enzymů; srdeční glykosidy; léky, které snižují absorpci kalcifediolu, jako je kolestýramin, kolestipol nebo orlistat; parafin a minerální olej; thiazidová diuretika; některá antibiotika, jako je penicilin, neomycin a chloramfenikol; látky vázající fosfáty, jako jsou soli hořčiku; verapamil, vitamin D; doplňky vápníku; kortikosteroidy. Viz plné znění SPC. **Nežádoucí účinky:** Neznámá frekvence: hypersenzitivní reakce (jako je anafylaxe, angioedém, dyspnoe, vyrážka, lokalizovaný edém / lokální otok a erytém); hyperkalcemie a hyperkalciurie. **Balení:** 5 měkkých tobolek. **Držitel registrace:** Berlin-Chemie AG, Berlín, Německo. **Reg. číslo:** 86/035/22-C. **Datum poslední revize:** 17. 10. 2023. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis, není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku, kde najdete úplný seznam nežádoucích účinků, kontraindikací a opatření pro použití.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Uperold 255 mikrogramů měkké tobolky, poslední revize textu 17. 10. 2023. 2. Pérez-Castrillon JL, Duenas-Laita A, Brandt ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. J Bone Miner Res. 2021;36(10):1967-1978. 3. Pérez-Castrillon JL, Usategui-Martin R, Pludowski P. Treatment of Vitamin D Deficiency with Calcifediol: Efficacy and Safety Profile and Predictability of Efficacy. Nutrients. 2022;14(9):1943. 4. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020;74(11):1498-1513.

Popis studie ref. č. 2 (Pérez et al., 2021): Design studie: Roční dvojitě zaslepená randomizovaná kontrolovaná multicentrická mezinárodní klinická studie fáze III-IV pro posouzení superiority. Cíl studie: Vyhodnotit účinnost a bezpečnost kalcifediolu 255 µg ve formě měkkých tobolek u postmenopauzálních žen s nedostatkem vitamínu D ve srovnání s cholecalciferolem. Pacienti: Pacientky (n = 303) s výchozí sérovou hladinou 25(OH)D < 50 nmol/l byly randomizovány v poměru 1:1:1 k užívání kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina A1), kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 4 měsíců a placebo po dobu následujících 8 měsíců (skupina A2), nebo k užívání cholecalciferolu 25 000 IU/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina B). Primární cílový parametr: Procentuální podíl pacientek se sérovými hladinami 25(OH)D > 75 nmol/l po 4 měsících. Výsledky: Ve 4. měsíci dosáhlo sérových hladin 25(OH)D > 75 nmol/l 35,0 % postmenopauzálních žen léčených kalcifediolem a 8,2 % žen léčených cholecalciferolem (p < 0,0001). V žádné ze studovaných skupin nebyly hlášeny relevantní bezpečnostní problémy související s léčbou.

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.



Novinka

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 262** Karolína Michaličková, Jakub Grepl
Využití kontrastních látek při plánovacím CT v radioterapii

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 266** Stanislav Batko, Jiří Pudil
Efekt léčby kombinací trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem
- 271** Ondřej Lukáč
Fanconiho syndrom po podání ifosfamidů u pacientky s Ewingovým sarkomem
- 275** Linda Řandová
Cemiplimab v léčbě lokoregionálně metastazujícího kožního spinocelulárního karcinomu
- 279** Stanislav Batko
Fruchintinib v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu

Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**

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

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

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

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

Není na co čekat!
XTANDITM je volbou
pro muže s mHSPC.¹

XTANDITM je hrazen k léčbě dospělých mužů v indikacích:^{1,2}

- Metastatický hormon senzitivní karcinom prostaty (mHSPC) v kombinaci s androgenní deprivací léčbou;
- Vysoce rizikový nemetastatický kastračně-rezistentní karcinom prostaty (CRPC);
- Metastatický CRPC, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgen deprivací terapie a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována;
- Metastatický CRPC, u jejichž onemocnění došlo k progresi při nebo po léčbě docetaxelem.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Xtandi (enzalutamidum). Složení: jedna potahovaná tableta obsahuje enzalutamidum 40 mg. **Indikace:** léčba v monoterapii nebo v kombinaci s androgen deprivační léčbou u dospělých mužů s vysoce rizikovým biochemicky rekurentním (BCR) nemetastazujícím hormon senzitivním karcinomem prostaty (nmHSPC), kteří nejsou vhodni k zachráně (salvage) radioterapii, léčba dospělých mužů s metastazujícím hormon senzitivním karcinomem prostaty (mHSPC) v kombinaci s androgenní deprivační léčbou; léčba dospělých mužů s vysoce rizikovým nemetastazujícím kastráčně-rezistentním karcinomem prostaty (CRPC); léčba dospělých mužů s metastazujícím CRPC, kteří jsou asymptomatici nebo mírně symptomatici po selhání androgen deprivační terapie a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; léčba dospělých mužů s metastazujícím CRPC, u jejichž onemocnění došlo k progresi při nebo po léčbě docetaxelem. **Dávkování a způsob podání:** doporučená dávka je 160 mg enzalutamidumu (čtyři 40mg potahované tablety) jako jedna denní perorální dávka. U pacientů s CRPC nebo mHSPC, kteří nepodstoupili chirurgickou kastraci, je zapotřebí během léčby pokračovat ve farmakologické kastraci pomocí analogu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH). *Pacienti s vysoce rizikovým BCR nmHSPC mohou být léčeni přípravkem Xtandi s analogem LHRH nebo bez něj. U pacientů, kteří užívají přípravek Xtandi s analogem LHRH nebo bez něj, lze léčbu přerušit, pokud jsou hodnoty PSA po 36 týdnech léčby nedetekovatelné (< 0,2 ng/ml). Léčba má být znovu zahájena, pokud se hodnoty PSA zvýší na ≥ 2,0 ng/ml u pacientů s předchozí radikální prostatektomií, nebo na ≥ 5,0 ng/ml u pacientů a předchozí primární radioterapii. Pokud jsou hodnoty PSA detekovatelné (≥ 0,2 ng/ml) po 36 týdnech léčby, má léčba pokračovat. Jestliže pacient dostává silný inhibitor CYP2C8, dávka enzalutamidumu má být snížena na 80 mg jednou denně. U starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce jater, u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Způsob podání: určeno k perorálnímu podání, potahované tablety se musí se polykat celé, zpožít vodou. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v SPC. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Riziko epileptického záchvatu:** Užívání enzalutamidumu je spojováno s epileptickým záchvatem. Rozhodnutí pokračovat v léčbě u pacientů, u kterých došlo k epileptickému záchvatu, musí být hodnoceno individuálně. **Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie:** Vzácně došlo k hlášení syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) u pacientů užívajících Xtandi (viz bod 4.8). PRES je vzácná, reverzibilní, neurologická porucha, která se může projevit rychle se vyvíjejícími symptomy, včetně epileptického záchvatu, bolesti hlavy, zmatenosti, slepoty a dalšími vizuálními a neurologickými poruchami, doprovázenými hypertenzí nebo bez hypertenze. Diagnostika PRES vyžaduje potvrzení pomocí zobrazení mozku, přednostně zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). U pacientů, u kterých se projevil PRES, je doporučeno přerušit léčbu přípravkem Xtandi. **Druhé primární malignity:** V klinických studiích byly hlášeny druhé primární malignity u pacientů léčených enzalutamidem. Nejčastěji hlášenými příhodami v klinických studiích fáze 3, které se objevily u pacientů léčených enzalutamidem a kterých bylo více než u placeba, byly: karcinom močového měchýře (0,3%), adenokarcinom tlustého střeva (0,2%), karcinom z přechodných buněk (0,2%) a "maligní melanom (0,2%). Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali svého lékaře, pokud během léčby enzalutamidem zaznamenají známky gastrointestinálního krvácení, makroskopické hematurie nebo jiné příznaky, například dysurie nebo urgentní močení. **Současné užívání s jinými léčivými přípravky:** Enzalutamid je silný induktor enzymů, a to může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně užívaných léčivých přípravků. Přehled současně podávaných léčivých přípravků má být stanoven při zahájení léčby enzalutamidem. Současnému podávání enzalutamidumu s léčivými přípravky, které jsou citlivými substráty mnoha metabolizujících enzymů nebo transportérů se má vyhnout, pokud má jejich léčebný účinek pro pacienta velký význam a jestliže nelze snadno provádět úpravy dávky na základě sledování účinnosti nebo plazmatické koncentrace. Je třeba se vyhnout současnému podávání warfarinu a antikoagulantů kumarinového typu. Pokud je Xtandi podáván současně s antikoagulantem, který je metabolizován pomocí CYP2C9 (jako např. warfarin nebo acenocumaryl), má se provádět dodatečné monitorování hodnot International Normalised Ratio (INR). **Porucha funkce ledvin:** Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, neboť u této populace pacientů nebyly provedeny žádné studie s enzalutamidem. **Těžká porucha funkce jater:** U pacientů s těžkou poruchou funkce jater bylo zjištěno zvýšení poločasů enzalutamidumu, pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou distribucí v tkáních. Klinický význam tohoto zjištění zůstává neznámý. Nicméně očekávat se prodloužení doby do dosažení rovnovážného stavu koncentrací a doba k dosažení maximálního farmakologického účinku, stejně jako doba pro nástup a pokles indukce enzymů může být zvýšena. **Nedávne kardiovaskulární onemocnění:** Ze studií fáze 3 byly vyloučeny pacienti s nedávným infarktem myokardu (v posledních 6 měsících) nebo nestabilní anginou pectoris (v posledních 3 měsících), srdečním selháním třídy II nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (NYHA), s výjimkou případů, kdy byla levá ventrikulární ejekční frakce (LVEF) ≥ 45%, bradykardií nebo neléčenou hypertenzí. To je třeba vzít v úvahu, je-li přípravek Xtandi předepisován těmto pacientům. **Androgen-deprivační léčba může prodloužit QT interval:** Před zahájením léčby přípravkem Xtandi by měl lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika Torsade de pointes, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodloužovat QT interval. **Použití s chemoterapií:** Bezpečnost a účinnost současně užívání přípravku Xtandi s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny. Současné podávání enzalutamidumu nemělo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu, zvýšení výskytu neutropenie vyvolané docetaxelem však nelze vyloučit. **Závažné kožní reakce:** V souvislosti s léčbou enzalutamidem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCARs), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, které mohou být život ohrožující nebo smrtelné. O jejich známkách a příznacích mají být pacienti při předepisování přípravku poučeni a vzhledem k možnému výskytu kožních reakcí mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky svědčící o této reakci, je nutné enzalutamid okamžitě vysadit a zvážit vhodnou alternativní léčbu. **Hypersenzitivní reakce:** Hypersenzitivní reakce zde uvedené, aniž by byl jejich výčet úplný, jako jsou vyrážka nebo edém obličeje, jazyka, rtů nebo faryngu, byly pozorovány v souvislosti s enzalutamidem. **Přípravek Xtandi v monoterapii u pacientů s vysoce rizikovým BCP nmHSPC:** Výsledky studie EMBARK naznačují, že Xtandi v monoterapii a v kombinaci s androgenní deprivační léčbou nejsou u pacientů s vysoce rizikovým BCR nmHSPC ekvivalentními možnostmi léčby. Přípravek Xtandi v kombinaci s androgenní deprivační léčbou je považován za preferovanou možnost léčby s výjimkou případů, kdy by přidání androgenní deprivační léčby mohlo vést k nepřijatelné toxicitě nebo riziku. **Významné interakce:** Během léčby enzalutamidem je třeba vyhnout se silným inhibitorům CYP2C8 nebo je užívat s opatrností. enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19. Plná indukční schopnost enzalutamidumu se může projevit přibližně až za 1 měsíc po zahájení léčby. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým rozpětím, které jsou substráty P-gp by měly být používány s opatrností. Souběžná léčba s přípravky, které prodloužují QT interval nebo které mohou vyvolat Torsade de pointes má být pečlivě zvážena. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Po užití může u těhotné ženy způsobit poškození nenarozených dětí nebo ztrátu těhotenství. Při užívání a 3 měsíce po skončení léčby musí pacient používat kondom (s těhotnou ženou nebo s ženou ve fertilním věku). **Nežádoucí účinky:** Shrnutí bezpečnostního profilu: Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou astenie/únava, návaly horka, hypertenze, zlomeniny a pády. Dalšími důležitými nežádoucími účinky jsou ischemická choroba srdeční a epileptické

záchvaty. K epileptickému záchvatu došlo u 0,6 % pacientů léčených enzalutamidem, 0,1 % pacientů léčených placebem a 0,3 % pacientů léčených bikalutamidem. Vzácně byl hlášen syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie u pacientů léčených enzalutamidem. *Při léčbě enzalutamidem byl hlášen výskyt Stevensova-Johnsonova syndromu. Tabulkový seznam nežádoucích účinků: Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000); velmi vzácné (< 1/10000); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků: Epileptický záchvat: V kontrolovaných klinických studiích se epileptický záchvat objevil u 31 pacientů (0,6 %) z 5 110 pacientů léčených denní dávkou 160 mg enzalutamidumu. Epileptický záchvat byl zaznamenán u čtyř pacientů (<0,1 %) užívajících placebo a u jednoho pacienta (0,3 %) užívajícího bikalutamid. Zdá se, že dávka je důležitým predikčním faktorem ohledně rizika epileptického záchvatu, jak o tom svědčí preklinické údaje a údaje ze studie s eskalací dávky. V kontrolovaných klinických studiích byl výrazení pacientů s předchozím epileptickým záchvatem nebo rizikovými faktory pro vznik záchvatu. V jednoramenné studii 9785-CL-0403 (UPWARD) hodnotící incidence epileptických záchvatů u pacientů s predisponujícími faktory (z nichž 1,6 % mělo epileptické záchvaty v anamnéze) prodléžalo 8 z 366 pacientů (2,2 %) léčených enzalutamidem epileptický záchvat. Medián délky léčby byl 9,3 měsíců. Mechanismus, kterým enzalutamid může snižovat práh vzniku epileptických záchvatů, není znám, ale mohl by souviset s údaji ze studií *in vitro*, které prokázaly, že enzalutamid a jeho aktivní metabolity se váží na chloridový kanál s GABA a mohou inhibovat jeho aktivitu. **Ischemická choroba srdeční:** V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt ischemické choroby srdeční u 3,59 % pacientů léčených enzalutamidem plus ADT v porovnání s 2 % pacientů léčených placebem plus ADT. Čtrnáct (0,4 %) pacientů léčených enzalutamidem s ADT a 3 (0,1%) pacienti dostávající placebo s ADT měli příhodu ischemické choroby srdeční vedoucí k úmrtí. *Ve studii EMBARK byl výskyt ischemické choroby srdeční 5,4 % u pacientů léčených enzalutamidem s leuprolidem a 9 % u pacientů léčených enzalutamidem v monoterapii. Žádný pacient léčený enzalutamidem s leuprolidem a jeden (0,3 %) pacient léčený enzalutamidem v monoterapii měl příhodu ischemické choroby srdeční vedoucí k úmrtí. **Gynekomastie:** Ve studii EMBARK byla gynekomastie (všech stupňů) pozorována u 29 z 353 pacientů (8,2 %), kteří byli léčení enzalutamidem s leuprolidem, a u 159 z 354 pacientů (44,9 %), kteří byli léčení enzalutamidem v monoterapii. Gynekomastie 3. nebo vyššího stupně nebyla pozorována u žádného pacienta, který byl léčen enzalutamidem s leuprolidem, a byla pozorována u 3 pacientů (0,8 %), kteří byli léčení enzalutamidem v monoterapii. **Bolest bradavky:** Ve studii EMBARK byla bolest bradavky (všech stupňů) pozorována u 11 z 353 pacientů (3,1 %), kteří byli léčení enzalutamidem s leuprolidem, a u 54 z 354 pacientů (15,3 %), kteří byli léčení enzalutamidem v monoterapii. Bolest bradavky 3. nebo vyššího stupně nebyla pozorována u žádného pacienta, který byl léčen enzalutamidem s leuprolidem ani enzalutamidem v monoterapii. **Citlivost prsu:** Ve studii EMBARK byla citlivost prsu (všech stupňů) pozorována u 5 z 353 pacientů (1,4 %), kteří byli léčení enzalutamidem s leuprolidem, a u 51 z 354 pacientů (14,4 %), kteří byli léčení enzalutamidem v monoterapii. Citlivost prsu 3. nebo vyššího stupně nebyla pozorována u žádného pacienta, který byl léčen enzalutamidem s leuprolidem ani enzalutamidem v monoterapii. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv; Šrobárova 48; 100 41 Praha 10; webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucine. **Podmínky uchování:** nevyžaduje zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU 1/13/846/002. **Datum poslední revize textu:** 04/2024. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o léčivém přípravku.

* Prosím všimněte si změny v informacích o léčivém přípravku.

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



Lokoregionálně pokročilý karcinom gastroesophageální junkce a žaludku: minulost, současnost, budoucnost

Marián Liberko^{1,2}, Renata Soumarová^{1,2}

¹Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Nádory gastroesophageální junkce (GEJ) a žaludku vzhledem k vysoké incidenci globálně představují závažný medicínský problém. Převážná část těchto onemocnění je diagnostikována v lokoregionálně pokročilém a/nebo metastatickém stadiu, které vyžaduje komplexní multidisciplinární přístup. Základem léčby lokoregionálně pokročilých stadií je systémová perioperační terapie, která prokazatelně zlepšuje prognózu pacientů. S cílem dalšího zlepšení je standardní perioperační chemoterapie kombinována s imunoterapií. Cílem tohoto sdělení je podat přehled současných doporučení a nových směrů léčby lokoregionálně pokročilých stadií nádorů GEJ a žaludku.

Klíčová slova: nádory gastroesophageální junkce, nádory žaludku, perioperační chemoterapie, FLOT, imunoterapie.

Locoregionally advanced carcinoma of gastroesophageal junction and stomach: past, present, future

Given the high incidence of gastroesophageal junction (OGJ) and gastric tumours globally, they represent a major medical problem. The majority of these diseases are diagnosed at a locoregionally advanced and/or metastatic stage, which requires a comprehensive multidisciplinary approach. The mainstay of treatment of locoregionally advanced stages is systemic perioperative therapy, which has been shown to improve patient prognosis. With the aim of further improvement, standard perioperative chemotherapy is combined with immunotherapy. The aim of this review is to provide an overview of current recommendations and new treatment guidelines for locoregionally advanced stages of OGJ and gastric cancer.

Key words: gastroesophageal junction tumours, gastric tumours, perioperative chemotherapy, FLOT, immunotherapy.

Úvod

Karcinom žaludku se globálně řadí mezi onemocnění s vysokou incidencí, kdy je ročně diagnostikováno přibližně 1 milion nemocných a přes 750 000 nemocných ročně na tuto nemoc umírá (1). Jedná se o onemocnění s rozdílnou incidencí v závislosti od regionu, kdy vyšší incidence onemocnění je pozorována ve východní Asii, východní Evropě a Jižní Americe.

V západní Evropě a Severní Americe je patrný trend v poklesu incidence tohoto onemocnění. Nicméně v těchto regionech dochází k růstu incidence nádorů gastroesophageální junkce (GEJ) (2). Onemocnění je přibližně 2× častější u mužů. Významným rizikovým faktorem jsou dietní vlivy, nadměrný příjem alkoholu, infekce *H. pylori*, případně gastroesophageální reflux v případě nádorů GEJ (3).

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(4):237-243

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.049>

Článek přijat redakcí: 20. 7. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 8. 2024

MUDr. Marián Liberko

marian.liberko@fnkv.cz

Léčba nádorů žaludku se odvíjí od stadia onemocnění. Léčba časných stadií onemocnění (stadium IA) je endoskopická a zahrnuje endoskopickou mukózní resekci (EMR) a/nebo endoskopickou submukózní disekci (ESD). EMR je indikována v případě lézí do velikosti 10–15 mm, nicméně v Evropě je preferována jako standardní modalita ESD, kdy je cílem dosažení R0 resekce s negativními okraji a spodinou (4). V případě pokročilejších časných stadií, které jsou endoskopicky neošetřitelné je možností chirurgický výkon. Nicméně po samostatném chirurgickém výkonu naprostá většina pacientů dospěje k relapsu onemocnění, nejčastěji ve formě vzdálené generalizace. Léčba karcinomu žaludku v naprosté většině případů proto vyžaduje multidisciplinární přístup.

Časná stadia karcinomu žaludku jsou asymptomatická, není zaveden screening tohoto onemocnění, a proto jsou pacienti v Evropě diagnostikováni zejména v lokoregionálně pokročilém a/nebo metastatickém stadiu. Je konsenzus, že nádory žaludku od stadia IB–III (> T1a a/nebo > N0 M0) jsou léčeni multimodálním přístupem, kde je standardem perioperační chemoterapie (5).

Perioperační terapie nádorů GEJ a žaludku

Studie MAGIC byla první studií, která prokázala benefit perioperační chemoterapie u pacientů s lokoregionálně pokročilými nádory žaludku, GEJ, a distálního jícnu. Studie randomizovala 503 pacientů v poměru 1:1 k perioperační chemoterapii ECF (3 cykly epirubicinu, cisplatiny a 5-FU před a po operaci) vs. primární resekci. Jednalo se o populaci pacientů stadia II a III. Převážná část pacientů ve studii měla karcinom žaludku (74 %), následovali pacienti s nádory distálního jícnu (14,5 %), a konečně pacienti s nádory GEJ (11,5 %). Studie prokázala zlepšení v 5letém přežívání ve prospěch ramene s perioperační chemoterapií (36 % vs. 23 %, HR 0,79, $p = 0,009$). Benefit perioperační chemoterapie byl prokázán i přesto, že pouze 41,6 % pacientů dokončilo pooperační část chemoterapie. Na druhou stranu je potřeba zmínit, že adekvátní chirurgický výkon ve smyslu D2 lymfadenektomie mělo pouze 38 % pacientů s nádory žaludku a perioperační chemo-

terapie tak mohla částečně kompenzovat nedostatečný chirurgický výkon (6). I přesto ale tento přístup jednoznačně prokázal svůj benefit a vedl k stanovení nového standardu pro tuto populaci pacientů.

Benefit perioperační terapie u pacientů s nádory žaludku byl prokázán i ve studii FNCLCC/FFCD, kde bylo 224 pacientů s nádory distálního jícnu, GEJ a žaludku léčeno perioperační chemoterapií (2 až 3 cykly předoperační chemoterapie cisplatina a 5-FU a 3 až 4 cykly pooperační chemoterapie stejným režimem). I tato studie prokázala benefit perioperační chemoterapie, kdy 5leté přežívání bylo 38 % vs. 24 % (HR 0,69, $p = 0,02$). Ve shodě se studií MAGIC dokončilo pooperační část chemoterapie méně než 50 % pacientů (7).

Vzhledem k velmi podobným výsledkům 5letého přežití (MAGIC vs. FNCLCC/FFCD) se nabízela otázka významu antracyklinu v perioperační léčbě. Studie MRC OE05 přímo srovnávala na populaci 897 pacientů s nádory distálního jícnu a GEJ stadia > T1N+ chemoterapii (podávanou pouze preoperačně): 2 cykly cisplatiny a 5-FU vs. 4 cykly ECX. Triplet byl spojený s vyšší mírou pCR (11 % vs. 3 %), nicméně toto se nepromítlo do zlepšení OS v rameni s tripletem (mOS 26,1 měsíce vs. 23,4 měsíce, HR 0,90, $p = 0,19$) (8). Je potřeba zmínit, že v této studii nebyli zařazeni pacienti s nádory žaludku a nelze tak tyto výsledky zcela jednoduše přenést i do populace pacientů s těmito nádory.

Diskuze o preferovaném režimu (typ cytostatika, délka podávání) v perioperační terapii lokoregionálně pokročilých nádorů žaludku byla ukončena publikováním výsledků studie FLOT4. Navíc se jednalo o studii, která jako první srovnávala potenciální nový standard léčby vůči aktivnímu režimu studie MAGIC. Jedná se o studii, které vedla k definici nového standardu terapie pro tuto populaci pacientů. Studie randomizovala 716 pacientů s nádory GEJ a žaludku (cT2 a vyšší a/nebo cN+) k perioperační chemoterapii 4 cykly FLOT vs. 3 cykly ECF/ECX. Studie byla superiorní ve všech sledovaných parametrech: mOS byl 50 měsíců vs. 35 měsíců, HR 0,77, $p = 0,012$, mPFS byl 30 měsíců vs. 18 měsíců, HR 0,75, $p = 0,004$ a 5letý OS byl 45 % vs. 36 % ve prospěch režimu FLOT. Současně pacienti v rameni s FLOT měli častěji v rese-

kátu nález pCR (16 % vs. 6 %, $p = 0,02$). Dále v rameni s FLOT bylo dosaženo více R0 resekci (94 % vs. 87 %, $p = 0,011$). Benefit FLOT byl pozorován i v podskupinách: > 70 let, karcinom s buňkami pečetního prstenu, difúzním adenokarcinom). Mezi rameny nebyl pozorován rozdíl ve výskytu závažných nežádoucích účinků (27 % vs. 27 %). I přes intenzifikaci režimu nebyl mezi rameny pozorován rozdíl v postoperační morbiditě a mortalitě. Nicméně i zde se ukázala náročnost pooperační části perioperační chemoterapie, kdy plánovaný počet cyklů dokončilo pouze 46 % pacientů v rameni FLOT a 37 % pacientů v rameni ECF/ECX (9).

FLOT je v Evropě v současnosti považován za preferovaný režim perioperační chemoterapie v případě lokoregionálně pokročilých nádorů distálního jícnu, GEJ, žaludku pro pacienty, kteří jsou v dobrém celkovém stavu a jsou schopní tolerovat triplet. Zcela jistě to není režim pro všechny nemocné. Vzhledem k jeho nezanedbatelné toxicitě (90 % pacientů dokončilo preoperační část léčby, ale pouze 60 % zahájilo pooperační část, a dokončilo ji 46 % pacientů) je u biologicky starších nemocných a/nebo v případě komorbidit doporučován dublet: mFOLFOX6, nebo kombinace cisplatiny a 5-FU.

Na základě robustních dat by měla být v současnosti naprostá většina pacientů (ideálně všichni) s lokoregionální pokročilými nádory léčena perioperační chemoterapií. Primární chirurgický výkon by měl být zvažován pouze jako urgentní výkon při jinak nezvladatelném krvácení.

I přesto, že perioperační léčba u nádoru žaludku je standardem v případě lokoregionálně pokročilých nádorů, ale není v současnosti známo, jak postupovat v případě nedostatečné odpovědi na předoperační systémovou léčbu: změna režimu? dokončení chemoterapie stejným režimem?

Co je ale v současnosti obecně přijímáno jako rizikový faktor relapsu onemocnění po perioperační chemoterapii je skutečnost, že regrese primárního tumoru je méně významným prediktorem relapsu než pozitivita v lymfatických uzlinách po onkologické terapii (10). Současně se ukazuje, že dokončení pooperační části chemoterapie je důležité a je spojeno s benefitem v parametru OS (mOS 62,7 měsíce

s pooperační chemoterapií vs. 50,4 měsíce bez pooperační chemoterapie, HR 0,84, $p = 0,001$) (11). Je potřeba zdůraznit, že obě tyto práce se týkaly pacientů léčených režimem studie MAGIC, pouze 3,3 % pacientů bylo léčeno FLOT-em (11).

Nicméně máme i data pro režim FLOT, která můžeme čerpat ze studie VESTIGE, výsledky, které byly publikovány na WCGIC v roce 2023. Studie VESTIGE hodnotila benefit adjuvantní imunoterapie u pacientů po resekci žaludku léčených preoperační chemoterapií a kteří současně byli ve vysokém riziku recidivy onemocnění (ypN1-3 a/nebo R0/R1 resekce). Celkem bylo randomizováno 191 pacientů před cut-off při neplánované interim analýze v květnu 2022. Ve studii byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 k dokončení pooperační části chemoterapie identickým režimem jako v předoperační části, nebo k adjuvantnímu nivolumabu (3 mg/kg à 2 týdny po dobu jednoho roku) v kombinaci s ipilimumabem (1 mg/kg à 6 týdnů po dobu jednoho roku). 60 % pacientů ve studii VESTIGE mělo karcinom žaludku a > 90 % bylo léčeno FLOT-em. Interim analýza přinesla nečekané výsledky, kdy primární cíl studie, DFS, byl jednoznačně ve prospěch dokončení chemoterapie stejným režimem, který byl použit před operací (mDFS 23,6 měsíce vs. 11,93 měsíce, HR 1,80, $p = 0,0195$). Pacienti léčení v pooperační části chemoterapií měli lepší 12měsíční DFS (62,2 % vs. 49,3 %). V sekundárním cíli studie, OS, byly reportovány tyto výsledky ve prospěch chemoterapie (mOS nedosaženo vs. 23,13 měsíce, HR 1,79, $p = 0,0994$). V rámci translačního výzkumu ve studii se ukazuje, že pacienti s CPS < 1 byli ve zvláště vysokém riziku v případě imunoterapie (HR 2,48 pro DFS), nicméně ani pacienti s CPS > 1 neměli benefit z imunoterapie (HR 1,35 pro DFS), jedná se však o malé počty pacientů (12).

Studie tedy nepřinesla změnu v současném přístupu a je tak dalším důkazem, že i pacienti, kteří mají nedobrou odpověď na předoperační chemoterapii, by měli pokračovat v pooperační chemoterapii identickým režimem. Nedostatečnou odpověď v primárním nádoru a uzlinách nelze usuzovat na stejnou neefektivitu chemoterapie na případnou mikrometastatickou nemoc, která je v konečném důsledku příčinou relapsu u pacientů.

Ve snaze zlepšit výsledky se objevily snahy o zařazení radioterapie do algoritmu léčby pacientů s perioperační chemoterapií. Studie CRITICS, v populaci pacientů s nádory GEJ (17 %) a žaludku (83 %), stadium IB–IVA, hodnotila postavení pooperační chemoradioterapie u pacientů, kteří byli léčeni předoperační chemoterapií (3 cykly ECX, ev. 3 cykly EOX). Celkem bylo do studie zařazeno 788 pacientů v poměru 1 : 1 k rameni s perioperační chemoterapií (MAGIC režim) vs. k rameni s pooperační chemoradioterapií (LD45Gy/25 frakcí, konkomitantně capecitabine a cisplatina weekly). Primárním cílem studie bylo OS. Studie neprokázala zlepšení přežívání pacientů v případě zařazení pooperační chemoradioterapie, kdy mOS ve skupině s perioperační chemoterapií byl 43,0 měsíce vs. 37,0 měsíce v rameni s pooperační chemoradioterapií (HR 1,01, $p = 0,90$). V obou ramenech mělo D1+ lymfadenektomii provedeno 79 % pacientů, ale jen 8 %, resp. 5 % pacientů mělo provedenou D2 lymfadenektomii v jednotlivých ramenech. Zařazení pooperační chemoradioterapie nemělo vliv ani na EFS (28,0 měsíce vs. 25,0 měsíce, HR 0,99, $p = 0,92$) (13). Aktualizované výsledky studie CRITICS po mediánu sledování 6,7 let navíc prokázaly superiorní 5leté přežívání v rameni s perioperační chemoterapií vs. chemoradioterapií (57,9 % vs. 45,5 %, HR pro CHT/RT vs. CHT 1,62, $p = 0,0004$) (14).

Ani tato studie tedy neprokázala přínos alternativního přístupu se zařazením chemoradioterapie a perioperační chemoterapie zůstala standardem pro pacienty s lokoregionálně pokročilými nádory. Nicméně je potřeba zmínit, že v případě nádorů distálního jícnu, GEJ a subkardiálně uložených nádorů žaludku je možností terapie i neoadjuvantní chemoradioterapie režimem CROSS (15, 16).

Perioperační chemoterapie vs. neoadjuvantní chemoradioterapie

Dlouho jsme neměli k dispozici přímé srovnání perioperační chemoterapie a neoadjuvantní chemoradioterapie. Obecně byla přijímána obdobná efektivita obou přístupů, s odlišným profilem toxicity a samotná volba režimu byla volbou indikujícího lékaře. Recentně ale byly publikovány výsledky randomizované studie Neo-Aegis, která

tyto dva přístupy srovnávala. Celkem bylo zařazeno 377 pacientů s adenokarcinomem distálního jícnu a GEJ (cT2-3, cN0-3). V rameni s perioperační chemoterapií byli pacienti léčeni režimem MAGIC (FLOT jako možnost terapie byl zařazen až dodatečně, když byla prokázána jeho superiorita a celkem ho ve studii Neo-Aegis obdrželo pouze 15 % pacientů) a pacienti v rameni s neoadjuvantní chemoradioterapií režimem CROSS. Studie neprokázala rozdíl v parametru OS mezi rameny, kdy při mediánu sledování 38 měsíců, mOS pro perioperační chemoterapii byl 48,0 měsíce vs. 49,2 měsíce pro neoadjuvantní chemoradioterapii (HR 1,03, $p = 0,82$). Nebyl pozorován ani rozdíl v DFS, kdy mDFS byl 32,4 měsíce vs. 24,0 měsíce (HR 0,89, $p = 0,41$) pro perioperační chemoterapie vs. neoadjuvantní chemoradioterapii. Dle očekávání byl režim CROSS spojen s vyšším počtem výskytu pCR (odds ratio (OR) 0,33, $p = 0,012$), významnou patologickou odpovědí (OR 0,21, $p < 0,0001$) a počtem R0 resekci (OR 0,21, $p = 0,0003$). I přes tyto výsledky se toto nepromítlo do lepšího mOS a současně nebyl pozorován rozdíl ve frekvenci výskytu recidiv (lokoregionálních, či systémových) mezi rameny. Profil toxicity odpovídal známým charakteristikám obou režimů (17). Z výsledků studie Neo-Aegis máme důkaz, že oba přístupy jsou rovnocenné s odlišným profilem toxicity. Je potřeba podotknout, že Neo-Aegis v podstatě srovnával dnes již historický MAGIC režim (85 % pacientů) s neoadjuvantní chemoradioterapií (CROSS). Máme k dispozici data, že režim FLOT je superiorní režimu MAGIC, a tak bylo možné spekulovat, že pokud MAGIC = neoadjuvantní chemoradioterapie (CROSS) a současně FLOT > MAGIC, tak FLOT by měl být teoreticky superiorní neoadjuvantní chemoradioterapii (CROSS).

Na definitivní potvrzení této hypotézy jsme si museli počkat až do ASCO 2024, kde byly prvně prezentovány výsledky studie ESOPEC, která srovnávala perioperační chemoterapii (FLOT) vs. neoadjuvantní chemoradioterapii (CROSS). Studie randomizovala celkem 438 pacientů v poměru 1 : 1. Vstupní charakteristiky byly v obou ramenech vyvážené. Celkově se jednalo o pacienty s pokročilým onemocněním (cT3/4 v 80,5 % a cN+ v 79,7 % případů). Studie jednoznačně prokázala su-

perioritu režimu FLOT, kdy mOS byl 66 měsíců vs. 37 měsíců. 3letý OS byl 57,4 % v rameni s FLOT a 50,7 % v rameni s CROSS (HR 0,70, $p = 0,012$). Tento rozdíl byl ještě výraznější v 5letém OS, který byl 50,6 % vs. 38,7 %. FLOT byl rovněž superiorní v parametrech: mPFS, 3letý a 5letý PFS. Současně více pacientů v rameni s FLOT dosáhlo v resekátu pCR (19,3 % vs. 13,5 %). Pooperační morbidita a mortalita byla v ramenech obdobná (18). Tedy v případě únosnosti pacienta k FLOT, by tento režim měl být v současnosti jasně preferován před neoadjuvantní chemoradioterapií (CROSS).

Adjuvantní terapie u nádorů žaludku

Adjuvantní terapie u nádorů žaludku má spíše tradici a pevné postavení v Asii. V Evropě je v naprosté většině případů preferován perioperační přístup. Nicméně existuje populace pacientů, kteří jsou z různých důvodů primárně operováni a následně jsou tak kandidáty pro pooperační terapii. Data pro adjuvantní terapii můžeme čerpat spíše z asijských studií.

Asijská studie CLASSIC randomizovala pacienty s nádory žaludku stadia II–IIIB po D2 lymfadenektomii k adjuvantní chemoterapii XELOX (6 měsíců) vs. operace samotná. Celkem bylo randomizováno 1 035 pacientů v poměru 1 : 1 mezi jednotlivá ramena. 3letý DFS byl 74 % v rameni s chemoterapií a 59 % v rameni se samotnou operací (HR 0,56, $p < 0,0001$) (19). Aktualizované 5letá data sledování potvrzují benefit adjuvantní chemoterapie XELOX, kdy 5letý DFS byl 68 % vs. 53 % ve prospěch adjuvantní chemoterapie. 5letý OS byl 78 % vs. 69 % opět ve prospěch adjuvantní terapie (20). Benefit adjuvantní chemoterapie potvrzují i další asijské studie (ACTS-GS) s S1 (21, 22), případně s S-1 a docetaxelem (JACRO-07) (23). Benefit byl prokázán i v metaanalýze 17 studií (3 838 pacientů) (24).

Úspěch chemoterapie v kombinaci s imunoterapií v léčbě metastatického onemocnění vedl ke snahám testovat tento přístup i v rámci adjuvantní terapie pacientů s nádory žaludku po radikálním chirurgickém výkonu s D2 lymfadenektomii. Studie ATTRACTION-5 randomizovala 755 pacientů po radikálním chirurgickém výkonu (patologické stadium III) k adjuvantní chemoterapii (S-1, nebo XELOX) v kombinaci s nivolumabem vs. adjuvantní

chemoterapii samotné. Studie neprokázala benefit v primárním cíli studie, RFS, kdy 3letý RFS byl 68,4 % v experimentálním rameni vs. 65,3 % v kontrolním rameni, HR 0,90, $p = 0,4363$. Nicméně 82 % pacientů bylo PD-L1 TPS < 1 %. Je otázkou, zda tato skutečnost vedla k neefektivitě tohoto přístupu (25).

Alternativou adjuvantní chemoterapie u nádorů žaludku je adjuvantní chemoradioterapie. Nicméně její postavení je kontroverzní. Korejské studie ARTIST a ARTIST II neprokázaly benefit v parametru OS v případě adjuvantní chemoradioterapie u pacientů, kteří podstoupili operační výkon s adekvátní D2 lymfadenektomií (26, 27), a proto tento postup není doporučován. V případě neadekvátního operačního výkonu (< D2 lymfadenektomie a bez perioperační chemoterapie) je ke zvážení adjuvantní chemoterapie dle studie INT-0116, která prokázala benefit adjuvantní chemoradioterapie (28, 29). Ovšem této studii lze vyčítat řadu nedokonalostí: až 54 % pacientů mělo < D1 lymfadenektomii, zastaralý chemoterapeutický režim, randomizaci až po operaci, a navíc byli zařazováni i pacienti ve stadiu IB. Adjuvantní chemoradioterapie v této studii tak mohla kompenzovat suboptimální chirurgický výkon. Toto potvrzuje i metanalýza, kde benefit adjuvantní chemoradioterapie byl pouze v případě D1 lymfadenektomie (30). V případě moderní, lege artis, chirurgie karcinomu žaludku je postavení adjuvantní chemoradioterapie velmi sporné a pacienti by měli být léčeni perioperační chemoterapií.

Nové směry v perioperační terapii nádorů GEJ a žaludku aneb „FLOT stokrát jinak“

I v případě nádorů distální jícnu, GEJ, žaludku lze identifikovat specifické podskupiny, u kterých lze indikovat cílenou terapii dle přítomné alterace. Přibližně u 15–20 % nádorů GEJ a žaludku je přítomná overexprese a/nebo amplifikace Her2, kdy benefit cílené terapie anti-Her2 preparátem byl prokázán v rámci studie TOGA u metastatického onemocnění (31).

HERFLOT

Vzhledem ke známé efektivitě anti-Her2 terapie i v časnějších stádiích, například v rámci neo/adjuvantní terapie Her2 pozitivního karcinomu prsu byla snaha testovat tento přístup

i v populaci pacientů s Her2 pozitivními nádory GEJ a žaludku. Jednou z prvních studií, byla studie HERFLOT, kam bylo zařazeno celkem 56 pacientů s nádory GEJ a žaludku > cT2, jakékoliv N, M0. Pacienti byli léčeni perioperační chemoterapií FLOT plus trastuzumabem (6 mg/kg nasycovací dávka, 4 mg/kg udržovací dávka à 14 dní), kdy obdrželi 4 cykly kombinace před operací a 4 cykly po operaci a následně pokračovali v monoterapii 9 cykly trastuzumabem. Primárním cílem studie byla četnost pCR (> 20 %), sekundárními cíli byly DFS, OS a další. Studie prokázala zlepšení pCR ve srovnání s daty z registrační studie FLOT, kdy pCR byla ve studii HERFLOT identifikována u 21,4 % pacientů a dalších 25 % pacientů mělo téměř CR (definováno jako < 10 % vitálních nádorových buněk v resekátu). Všichni pacienti podstoupili operační výkon a R0 resekci dosáhlo 92,9 % pacientů, mDFS byl 42,5 měsíce a 3letý OS byl 82,1 % (32).

PETRARCA

Slibné výsledky studie HERFLOT vedly k iniciaci studie PETRARCA, kde byl opět v populaci Her2 pozitivního onemocnění (GEJ a žaludek, > cT2 a/nebo cN+) testován FLOT, nyní v kombinaci s trastuzumabem a pertuzumabem. Celkem bylo zařazeno 81 pacientů, ale studie byla předčasně uzavřena po publikaci výsledků studie JACOB a nepokračovala do fáze III. Pacienti ve standardním rameni obdrželi 4 cykly FLOT před a 4 cykly po operaci, zatímco pacienti v experimentálním rameni dostávali k FLOT trastuzumab (8 mg/kg nasycovací dávka, 6 mg/kg udržovací dávka à 3 týdny) a pertuzumab (840 mg à 3 týdny), následované 9 cykly trastuzumabu a pertuzumabu. I v této studii všichni pacienti podstoupili operační výkon. Přidání cílené terapie k FLOT vedlo k signifikantnímu zvýšení četnosti pCR (12 % vs. 35 %, $p = 0,02$) a současně k vyššímu počtu pN0 onemocnění (39 % vs. 68 %). Mezi rameny nebyl pozorován rozdíl v R0 resekcích (90 % vs. 93 %) a operační morbiditě (43 % vs. 44 %). 24měsíční DFS byl 54 % vs. 70 % a 24měsíční OS byl 77 % vs. 84 %. S ohledem na nežádoucí účinky byly v experimentálním rameni častěji pozorovány průjemy (G3–4: 5 % vs. 41 %) a leukopenie (G3–4: 13 % vs. 23 %). Studie tak prokázala efektivitu tohoto režimu ve smyslu vyššího počtu pCR a pN0 za cenu zvýšení toxicity (33).

EORTC 1203 INNOVATION

Obdobný přístup s anti-Her2 terapií v rámci neoadjuvantní terapie nádorů GEJ a žaludku byl testován v rámci studie EORTC 1203 INNOVATION. Studie hodnotila benefit přidání trastuzumabu samotného, nebo trastuzumabu v kombinaci s pertuzumabem k perioperační chemoterapii (původní protokol: 3 cykly cisplatiny s capecitabinem před a po operaci, kdy po publikaci výsledků studie FLOT-4 došlo k možnosti indikovat 4 cykly FLOT před a po operaci, případně FOLFOX, nebo CAPOX v případě nevhodnosti pacienta k FLOT) s následnými 17 cykly cílené terapie po ukončení chemoterapie u pacientů stadia Ib–III. Celkem bylo zařazeno 172 pacientů. Primární cíl studie v podobě významné patologické odpovědi (MPR: < 10 % viabilních buněk v resekátu) nebyl splněn pro kombinaci chemoterapie s trastuzumabem a pertuzumabem (MPR 26,4 %) proti chemoterapii samotné (MPR 23,1 %). Nicméně výsledky chemoterapie v kombinaci s trastuzumabem samotným a zejména kombinace FLOT plus trastuzumab byly velmi slibné (MPR: 53,3 %). Z výsledků studie je zřejmé, že kombinace duální anti-Her2 blokády je až příliš toxická a nevede k navýšování počtu patologických odpovědí (34).

RAMSES

Obdobně jako v případě známého benefitu anti-Her2 terapie u metastatického onemocnění u nádorů žaludku bylo testováno i využití anti-VEGF terapie, na základě výsledků studie REGARD (35) a RAINBOW (36), v perioperačním podání v kombinaci s režimem FLOT. V rámci studie RAMSES bylo 152 pacientů randomizováno k 4 cyklem FLOT vs. 4 cyklem FLOT plus ramucirumab (8 mg/kg à 2 týdny) s následnými 16 cykly monoterapie ramucirumabem. I v této studii byli zařazováni pacienti s nádory GEJ a žaludku (cT1/2 vs. cT3/4 a/nebo cN+). V této studii bylo zařazeno vysoké procento pacientů s nepříznivou histologií primárního nádoru (buňky tvaru pečetního prstenu 47 % vs. 43 %). Primárním cílem byla četnost pCR, která se nelišila mezi rameny (29 % vs. 26 %) a studie nepokračovala do fáze III. Nicméně kombinace FLOT plus ramucirumab vedla ke zvýšení počtu

R0 resekcí (82 % vs. 96 %, $p = 0,009$) a rovněž k numerickému zlepšení mDFS (21 měsíců vs. 32 měsíců, HR 0,75, $p = 0,218$), zatímco mOS byl obdobný v obou ramenech (45 měsíců vs. 46 měsíců, HR 0,94, $p = 0,803$). Vzhledem ke zjištění, že pacienti s nádory Siewert I a nitrohrudní anastomózou měli vyšší riziko závažných pooperačních komplikací, byl jejich další nábor pozastaven. Jinak chirurgická morbidita a mortalita byla mezi rameny obdobná s vyšším výskytem > G3 nechirurgické toxicity v experimentálním rameni (anorexie 1 % vs. 11 %, hypertenze 4 % vs. 13 %, infekce 19 % vs. 33 %). I přesto, že studie RAMSES neprokázala zlepšení v primárním cíli (pCR), je zde signál, že anti-VEGF terapie může být efektivní v populaci pacientů s nepříznivou histologií (37).

Vzhledem k prokázanému benefitu anti-PD1 protilátek v terapii metastatického onemocnění byly iniciovány 3 velké studie fáze III: DANTE, MATTERHORN, KEYNOTE-585, které hodnotily perioperační imunoterapii v populaci pacientů s lokoregionální pokročilými nádory.

DANTE

V rámci studie DANTE bylo 295 pacientů s nádory GEJ a žaludku > cT2 a/nebo cN+ randomizováno v poměru 1 : 1 k 4 cyklem perioperační chemoterapie FLOT před a po operaci vs. stejnému režimu v kombinaci s atezolizumabem s následnými 8 cykly atezolizumabu v rámci udržovací léčby. Přidání atezolizumabu k FLOT nevedlo k vyšší chirurgické morbiditě a mortalitě a bylo spojeno s vyšší mírou četnosti pCR v experimentálním rameni (15 % vs. 24 %). Současně v experimentálním rameni mělo více pacientů v resekátu popsáno downstaging primárního nádoru a uzlinového postižení (ypT0: 15 % vs. 23 %, ypN0: 54 % vs. 68 %). R0 resekcí dosáhlo vysoké procento pacientů v obou ramenech (95 % vs. 96 %). V rámci studie bylo zařazeno 8 % pacientů s MSI-H nádory a 58 % pacientů mělo nádory s expresí PD-L1 CPS > 1. Dle očekávání byl benefit FLOT plus atezolizumab vyšší v populaci MSI-H nádorů (pCR: 27 % vs. 63 %) a v populaci pacientů s PD-L1 CPS > 10 (pCR: 12 % vs. 33 %) (38). Vzhledem k slibným prvotním výsledkům studie pokračuje fází III, která má za cíl hodnotit, zda se zvýšení pCR

promítne do zlepšení v přežívání pacientů a zda je benefit kombinace FLOT s atezolizumabem závislý na expresi PD-L1 CPS.

MATTERHORN

Studie MATTERHORN je další ze studií, kde je FLOT kombinován s imunoterapií, zde konkrétně s durvalumabem. Zkoumaná populace je obdobná studii DANTE, tedy pacienti s nádory GEJ a žaludku > cT2N0-3, nebo cT0-4N1-3. Celkem bylo zařazeno 474 pacientů v poměru 1 : 1 k 4 cyklům perioperační chemoterapie FLOT před a po operaci vs. stejnému režimu v kombinaci s durvalumabem (1 500 mg à 4 týdny) s následnou udržovací léčbou placebem nebo durvalumabem po dobu 10 cyklů. V rámci studie MATTERHORN se jednalo o populaci pacientů s pokročilými nádory, kdy 66 % pacientů mělo cT3 nádory, 25 % mělo cT4 nádory a cN+ onemocnění bylo pozorováno až u 70 % zařazených pacientů. Na ESMO 2023 byly reportovány první výsledky studie, kdy FLOT + durvalumab vedl ke zvýšení počtu pCR (7 % vs. 19 %, OR 3,08, $p < 0,00001$). Počty pacientů s dosažením operačního výkonu a R0 resekcí byly o něco nižší než v jiných studiích s FLOT-em, nicméně ve studii MATTERHORN byli zařazeni pacienti s více pokročilými nádory (dosažení operace: 86 % vs. 87 % a R0 resekcí: 86 % vs. 84 %). Jedná se o první pozitivní signály ze studie a nyní je očekáván výsledek primárního cíle studie, EFS (39, 40).

KEYNOTE-585

Vedle studie MATTERHORN byly na ESMO 2023 prezentovány i výsledky studie KEYNOTE-585, kdy byl opět v populaci pacientů s nádory GEJ a žaludku testován benefit přidání pembrolizumabu k perioperační chemoterapii. Hlavní kohortu tvořili pacienti léčení dubletem (cisplatina + capecitabine, ev. 5-FU) à 3 týdny po dobu 3 cyklů před a 3 cyklů po operaci s/nebo bez pembrolizumabu s následnými 11 cykly monoterapie pembrolizumabem. Kromě této hlavní kohorty, po publikaci výsledků studie FLOT4, byli zařazováni i pacienti léčení režimem FLOT v klasickém schématu s/nebo bez pembrolizumabu s následnými 11 cykly monoterapie pembrolizumabem. Primárními cíli studie byla četnost pCR a EFS. Jednalo se o velkou

studii, kde do hlavní kohorty bylo zařazeno 804 pacientů a do FLOT kohorty 203 pacientů. V hlavní kohortě vedlo přidání pembrolizumabu ke zlepšení četnosti pCR (2,0 % vs. 12,9 %, $p < 0,0001$). Pozorovaný mEFS byl delší v rameni s pembrolizumabem (25,3 měsíce vs. 44,4 měsíce, HR 0,81, $p = 0,0198$), ale nesplnil předem definovaný cíl statistické signifikance ($P = 0,0178$). V experimentálním rameni byl pozorován delší mOS (58,0 měsíce vs. 60,7 měsíce, HR 0,90, $p = 0,174$). Výskyt nežádoucích účinků byl obdobný v obou ramenech (41).

PANDA

Slibné výsledky kombinace imunoterapie s chemoterapií byly reportovány i ze studie PANDA. Tato studie byla odlišná od předchozích podání 1 cyklu neoadjuvantního atezolizumabu s následnou kombinací 4 cyklů atezolizumab + docetaxel, oxaliplatin a capecitabine. Podání jednoho cyklu imunoterapie před kombinací imunoterapie a chemoterapie vychází z předpokladu, že časné podání imunoterapie může vést k pozitivnímu ovlivnění nádorového mikroprostředí před podáním kombinovaného režimu. Zařazeno bylo 21 pacientů, ze kterých 20 podstoupilo chirurgický výkon. Dosažené výsledky z této malé studie jsou velmi povzbuzující, MPR byla pozorována u 14/20 pacientů (70 %) a pCR u 9/20 pacientů (45 %). Při mediánu sledování 47 měsíců bylo 13 z 14 respondérů naživu a bez známek relapsu onemocnění, zatímco 5 z 6 non-respondérů zemřelo z důvodu relapsu onemocnění. Předpoklad pozitivního ovlivnění nádorového mikroprostředí byl potvrzen v exploratorní analýze, kdy respondéři měli po podání monoterapie atezolizumabem signifikantně vyšší infiltraci imunokompetentními buňkami (42).

Perioperační léčba MSI-H nádorů GEJ a žaludku

Vzhledem k prokazatelnému signifikantnímu efektu imunoterapie u MSI-H nádorů obecně je snaha testovat tento přístup i v populaci pacientů s lokoregionálně pokročilými nádory GEJ a žaludku. Jsou k dispozici již i první výsledky malých studií, které jsou velmi slibné.

GERCOR NEONIPIGA

Na ASCO GI 2022 byly prezentovány výsledky studie fáze II, GERCOR NEONIPIGA, kam bylo zařazeno 32 pacientů s MSI-H nádory GEJ a žaludku (cT2-3N0 ($n = 9$), cT2-3N1 ($n = 22$) a cT3N1M1 ($n = 1$). Pacienti byli léčeni nivolumabem 240 mg à 2 týdny (celkem 6 aplikací) v kombinaci s ipilimumabem 1 mg/kg à 6 týdnů (celkem 2 aplikace) s následnou operací a adjuvantním nivolumabem 480 mg à 4 týdny (celkem 9 aplikací). Celkem 27 z 32 pacientů obdrželo plánovaný neoadjuvantní režim s G3-4 toxicitou u 6 (19 %) pacientů. 29 pacientů podstoupilo plánovaný chirurgický výkon a všichni dosáhli R0 resekce. Navíc 17 (58,6 %) pacientů dosáhlo pCR, čímž studie dosáhla svého primárního cíle. Z 29 pacientů, kteří podstoupili operaci, 23 obdrželo adjuvantní nivolumab. Vzhledem k vysoké míře dosažení pCR u operovaných pacientů a trvalý klinický CR u 3 pacientů, kteří nebyli operováni, se objevují i první úvahy o non-operačním managementu u těchto pacientů se strategií watch and wait (43).

INFINITY

První výsledky studie fáze II, INFINITY, byly prezentovány na ASCO GI 2023. V rámci kohorty 1 byli zařazováni pacienti s MSI-H nádory GEJ a žaludku (cT2-4, jakékoliv cN) k neoadjuvantnímu režimu tremelimumab (300 mg jednorázově) v kombinaci s durvalumabem (1 500 mg à 4 týdny). Neoadjuvantní režim byl podáván po dobu 12 týdnů = 1x tremelimumab + 3x durvalumab s následným operačním výkonem. Z 18 zařazených pacientů do této kohorty, jeden pacient odvolal svůj souhlas a 2 pacienti dosáhli klinickou kompletní remisi při zobrazovacím a endoskopickém vyšetření a odmítli chirurgický výkon. Ze zbývajících 15 pacientů měl 1 pacient progresi onemocnění a 14 podstoupilo chirurgický výkon. I v této studii bylo pozorováno vysoké procento dosažených pCR (60 % – 9 z 15 pacientů) a MPR byla 80 %. V rámci studie nebyla pozorována korelace mezi expresí PD-L1 CPS a pCR. Toxicita $> G3$ byla pozorována u 3 z 18 pacientů. Autoři této studie obdobně jako v případě NEONIPIGA otevřeli diskuzi o případném non-operačním managementu těchto pacientů (44).

Závěr

Z podaného přehledu je zřejmé, že léčba lokoregionálně pokročilých nádorů GEJ a žaludku prodělala a prodělává významné změny v průběhu poměrně krátkého období. Naštěstí je primární chirurgický výkon u těchto pokročilých stadií v naprosté většině případů již minulostí. Nemocní s tímto přístupem jsou vlastně poškození hned dvakrát, jednak nesprávnou indikací primárního chirurgického výkonu a následně i horší tolerancí pooperační systémové terapie, či případné radioterapie. Navíc velká část pacientů se k systémové léčbě po primárním operačním výkonu ani nemusí dostat. Je obecný konsenzus, že pacienti s lokoregionálními pokročilými nádory by měli být léčeni perioperační chemoterapií. FLOT se jeví v této indikaci jako zlatý standard, minimálně v evropské, resp. západní populaci. Jistě to není režim pro všechny nemocné vzhledem k jeho nezanedbatelné toxicitě. Pacienti, kteří nejsou schopni tolerovat FLOT by měli být v perioperačním podání léčeni například režimem FOLFOX. Povzbudivé výsledky imunoterapie v kombinaci s chemoterapií u jiných malignit (nádory prsu, plic) v předoperačním podání vedly k testování tohoto přístupu i v populaci pacientů s nádory GEJ a žaludku. I zde byli spojeni se zlepšením minimálně pCR. Jestli se zlepšení pCR promítne i do zlepšení DFS a OS a kombinace chemoterapie a imunoterapie se tak stane novým standardem si ještě budeme muset počkat, vzhledem k tomu, že aktuální data ze studií jsou nejednoznačná a nezralá. Zůstává rovněž potřeba identifikovat prediktory, které by nám pomohly lépe selektovat pacienty, kteří by z kombinovaného přístupu (chemoimunoterapie) měli největší benefit. Kromě kombinace s imunoterapií se zdá, že i kombinace perioperační chemoterapie s jinými preparáty cílené léčby je cestou ke zlepšení výsledků v této populaci. Vzhledem k víceméně standardnímu molekulárnímu profilování nádoru jsme schopni lépe cílit terapii, která se v některých případech může jevit až jako alternativa chirurgickému řešení (např. populace MSI-H pacientů). Závěrem lze konstatovat, že v současnosti jsme u nádorů GEJ a žaludku svědky rychlých změn v léčebné strategii tohoto onemocnění, které je spojeno se zlepšením onkologických výsledků.

LITERATURA

1. Ferlay J, Ervik M, Colombet M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>. Published 2022. Accessed May 19, 2024.
2. GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):42–54. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30328-0. Epub 2019 Oct 21. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):e2. PMID: 31648970; PMCID: PMC7033564.
3. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, et al. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut*. 2015;64(12):1881–1888. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308915. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25748648.
4. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(9):829–854. doi: 10.1055/s-0034-1392882. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26317585.
5. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1005–1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.
6. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531. PMID: 16822992.
7. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715–1721. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21444866.
8. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1249–1260. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30447-3. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28784312; PMCID: PMC5585417.
9. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30982686.
10. Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, et al. Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2721–2727. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7692. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27298411; PMCID: PMC5019747.
11. Rahman S, Thomas B, Maynard N, et al. Impact of postoperative chemotherapy on survival for oesophagogastric adenocarcinoma after preoperative chemotherapy and surgery. *Br J Surg*. 2022;109(2):227–236. doi: 10.1093/bjs/znab427. PMID: 34910129; PMCID: PMC10364695.
12. Smyth E, Mauer M, Cella C, et al. O-6 EORTC 1707 VESTIGE: Adjuvant immunotherapy in patients (pts) with resected gastroesophageal adenocarcinoma (GEA) following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (ypN+ and/or R1) an open-label randomized controlled phase II study. *Annals of Oncology*. 2023;34:S182–S183. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.021>.
13. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):616–628. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30132-3. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29650363.
14. de Steur WO, van Amelsfoort RM, Hartgrink HH, et al. Adjuvant chemotherapy is superior to chemoradiation after D2 surgery for gastric cancer in the per-protocol analysis of the randomized CRITICS trial. *Ann Oncol*. 2021;32(3):360–367. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.004. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33227408.
15. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1090–1098. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26254683.
16. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):1995–2004. doi: 10.1200/JCO.20.03614. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891478.
17. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et al. Trimodality therapy versus perioperative chemotherapy in the management of locally advanced adenocarcinoma of the oesophagus and oesophagogastric junction (Neo-AEGIS): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(11):1015–1027. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00243-1. Epub 2023 Sep 18. PMID: 37734399; PMCID: PMC10567579.
18. Hoepfner J, Brunner T, Lordick F, et al. Prospective randomized multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (ESOPEC trial). *JCO*. 2024;42:LBA1-LBA1. doi: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1.
19. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9813):315–321. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4. Epub 2012 Jan 7. PMID: 22226517.
20. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1389–1396. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25439693.
21. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1810–1820. doi: 10.1056/NEJMoa072252. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008;358(18):1977. PMID: 17978289.
22. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4387–4393. doi: 10.1200/JCO.2011.36.5908. Epub 2011 Oct 17. PMID: 22010012.
23. Kakeji Y, Yoshida K, Kodera Y, et al. Three-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 plus docetaxel versus S-1 alone in stage III gastric cancer: JACCRO GC-07. *Gastric Cancer*. 2022;25(1):188–196. doi: 10.1007/s12020-021-01224-2. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34351555.
24. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group; Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Van Cutsem E, Buyse M. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(17):1729–1737. doi: 10.1001/jama.2010.534. PMID: 20442389.
25. Terasima M, Kang YK, Kim YW, et al. ATTRACTION-5: A phase 3 study of nivolumab plus chemotherapy as postoperative adjuvant treatment for pathological stage III (pStage III) gastric or gastroesophageal junction (G/GJE) cancer. *JCO*. 2023;41:4000–4000. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4000.
26. Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):268–273. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1953. Epub 2011 Dec 19. PMID: 22184384.
27. Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial*. *Ann Oncol*. 2021;32(3):368–374. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.017. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33278599.
28. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725–730. doi: 10.1056/NEJMoa010187. PMID: 11547741.
29. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2327–2333. doi: 10.1200/JCO.2011.36.7136. Epub 2012 May 14. PMID: 22585691; PMCID: PMC4517071.
30. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2430–2436. doi: 10.1200/JCO.2009.26.9654. Epub 2010 Apr 5. PMID: 20368551.
31. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687–697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Epub 2010 Aug 19. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9749):1302. PMID: 20728210.
32. Hofheinz RD, Hegewisch-Becker S, Kunzmann V, et al. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group. *Int J Cancer*. 2021;149(6):1322–1331. doi: 10.1002/ijc.33696. Epub 2021 May 29. PMID: 34019698.
33. Hofheinz RD, Merx K, Haag GM, et al. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO EGA Study Group. *J Clin Oncol*. 2022;40(32):3750–3761. doi: 10.1200/JCO.22.00380. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35709415.
34. Wagner AD, Grabsch HJ, Mauer M, et al. Integration of trastuzumab (T), with or without pertuzumab (P), into perioperative chemotherapy (CT) of HER-2 positive gastric (GC) and esophagogastric junction cancer (EGJC): First results of the EORTC 1203 INNOVATION study, in collaboration with the Korean Cancer Study Group, and the Dutch Upper GI Cancer group. *JCO*. 2023;41:4057–4057. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4057.
35. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucicrumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24094768.
36. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucicrumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224–1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25240821.

**Další literatura u autora
a na www.onkologiecs.cz**

Her2 negativní metastatický karcinom žaludku

Marián Liberko^{1,2}, Renata Soumarová^{1,2}

¹Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Karcinom žaludku je v naprosté většině případů diagnostikován ve stadiu metastatického onemocnění. Nicméně i u pacientů, kteří jsou diagnostikováni v časnějších stádiích onemocnění, dochází k relapsu v podobě systémové generalizace. Možnosti léčby metastatického onemocnění se odvíjí od řady proměnných. V současnosti je nepodkročitelným minimem vyšetření prediktivních markerů (Her2, MMR, PD-L1 CPS). V případě Her2 negativních nádorů byla dlouho standardem samotná chemoterapie. Pokroky v molekulární biologii, genetice společně s rozvojem imunoterapie vedly ke změně terapeutických možností u těchto pacientů. Cílem článku je podat přehled současných možností léčby Her2 negativního metastatického onemocnění napříč liniemi.

Klíčová slova: metastatický karcinom žaludku, Her2 negativní onemocnění, chemoterapie, imunoterapie.

Her2 negative metastatic gastric cancer

In the vast majority of cases, gastric cancer is diagnosed at the metastatic stage. However, even patients who are diagnosed at earlier stages of the disease experience relapse in the form of systemic generalization. Treatment options for metastatic disease depend on a number of variables. At present, the unsurpassed minimum is testing for predictive markers (Her2, MMR, PD-L1 CPS). For Her2-negative tumors, chemotherapy alone has long been the standard of care. Advances in molecular biology, genetics, together with the development of immunotherapy have led to a change in therapeutic options for these patients. The aim of this article is to provide an overview of the current treatment options for Her2 negative metastatic disease across multiple lineages.

Key words: metastatic gastric cancer, Her2 negative disease, chemotherapy, immunotherapy.

Úvod

Karcinom žaludku se globálně řadí mezi onemocnění s vysokou incidencí, kdy je ročně diagnostikováno přibližně 1 milion nemocných a přes 750 000 nemocných ročně na tuto nemoc umírá (1). Incidence tohoto onemocnění se liší v závislosti od regionu. V České republice (ČR) dochází ke kontinuálnímu poklesu incidence. V roce 2021 bylo v ČR diagnostikováno 1 269 nových případů (o 5,4 % méně než v předchozím roce) a 973 nemocných na toto onemocnění zemřelo (o 0,1 % méně než v předchozím roce). Vzhledem k nespecifickým projevům bylo v období 2017–2021 za-

chyceno až 55 % případů v pozdních stádiích (stadium III a IV), konkrétně ve stadiu IV bylo v roce 2021 diagnostikováno 521 pacientů (2).

Metastatický karcinom žaludku je v současnosti nevyléčitelné onemocnění s nedobrou prognózou, kdy je medián přežívání pacientů přibližně 12 měsíců (3). Paliativní systémová léčba je spojena se zlepšením celkového přežívání ve srovnání s placebem a vede rovněž ke zlepšení symptomů metastatického onemocnění (4). Při volbě 1. linie systémové léčby je potřeba zohlednit několik proměnných: vlastnosti pacienta (biologický věk, komorbidita, preference a očekávání), vlastnosti nádorového

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(4):244-248

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.050>

Článek přijat redakcí: 17. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 21. 7. 2024

MUDr. Marián Liberko

marian.liberko@fnkv.cz

onemocnění (rozsah onemocnění, funkční stav postižených orgánů, prognostické a prediktivní markery) a vlastnosti samotného režimu (profil toxicity, frekvence návštěv).

První linie léčby metastatického onemocnění – bez imunoterapie

Dlouhodobě byla standardem pro pacienty s metastatickým onemocněním terapie dubletem: platina (cisplatina, ev. oxaliplatina) a fluoropyrimidin (5-fluorouracil, ev. capecitabine). Na základě výsledků studie REAL-2 víme, že platinové deriváty jsou volně zaměnitelné a rovněž tak není rozdíl v efektivitě fluoropyrimidinů. Nicméně v sekundární analýze byl režim EOX spojený s delším celkovým přežíváním ve srovnání s ECF (HR 0,80, $p = 0,02$) (5). Podobné výsledky byly prezentovány v rámci studie, která srovnávala 5-fluorouracil, leukovorin a cisplatinu (FLP), nebo oxaliplatinu (FLO) u pacientů s metastatickým onemocněním. Celkem 220 pacientů bylo randomizováno 1:1 mezi FLP a FLO. Mezi rameny byl zaznamenán rozdíl v profilu toxicity, kdy pacienti v rameni s FLO měli méně často anémii, nauzeu, zvracení, alopecii, únavu, renální insuficienci a tromboembolické příhody. Na druhou stranu pacienti v rameni s FLP měli méně častý výskyt neuropatie. S ohledem na efektivitu jednotlivých režimů nebyl pozorován rozdíl v celkové populaci, když byl trend k delšímu mPFS v rameni s FLO vs. FLP (5,8 měsíce vs. 3,9 měsíce, $p = 0,077$), ale nebyl rozdíl v parametru mOS mezi rameny (10,7 měsíce vs. 8,8 měsíce). Nicméně u pacientů starších 65 let, režim FLO byl superiorní v parametrech: ORR 41,3 % vs. 16,7 %, $p = 0,012$; mPFS: 6,0 měsíce vs. 3,1 měsíce, $p = 0,029$; mOS: 13,9 měsíce vs. 7,2 měsíce (6).

Alternativou platinového dubletu v rámci 1. linie léčby metastatického onemocnění může být i režim FOLFIRI, který v rámci francouzské studie fáze III prokázal svoji efektivitu ve srovnání s režimem ECX. Režim FOLFIRI byl spojen s delší dobou do selhání terapie (HR 0,77) a současně nebyl nalezen rozdíl proti ECX v parametrech mPFS (5,29 měsíce vs. 5,75 měsíce), mOS (9,49 měsíce vs. 9,72 měsíce) a ORR (39,2 % vs. 37,8 %). Navíc režim FOLFIRI byl lépe tolerován, s nižším výskytem G3-4 toxicity 69 % vs. 84 % (7, 8).

Řada pacientů s nádory žaludku je vyššího věku, případně s komorbiditami s nemožností

podávat systémovou terapii ve standardních dávkách. Existuje otázka, zda u starších nemocných s komorbiditami může paliativní chemoterapie v redukováných dávkách být s klinickým benefitem. Odpověď na tuto otázku máme ze studie GO-2, která měla za cíl prokázat non-inferioritu redukováného režimu. V rámci studie byly 2 randomizace: randomizace ($n = 545$ pacientů) mezi různé dávkové intenzity chemoterapie XELOX (rameno A: 100 % dávky, rameno B: 80 % dávky, rameno C: 60 % dávky) a randomizace ($n = 45$ pacientů) mezi rameno C a BSC. Hranice non-inferiority byla stanovena na HR 1,34. V rámci různých dávek A, B, C byla prokázána non-inferiorita ramene B vs. A (HR 1,09) a ramene C vs. A (HR 1,10) a dle očekávání rameno C mělo nižší výskyt toxicity ve srovnání s rameny A a B. V rámci druhé randomizace: rameno C vs. BSC byl prokázán nesignifikanční benefit v mOS (6,1 měsíce vs. 3,0 měsíce, HR 0,69, $p = 0,34$). Studie je tak důkazem, že paliativní chemoterapie v redukováných dávkách je spojena s lepší tolerancí a nevede k neakceptovatelnému zhoršení v sledovaných onkologických parametrech (9).

Z důvodu neuspokojivých výsledků standardní systémové terapie metastatického onemocnění byly hledány způsoby zlepšení. Jednou ze zvažovaných možností byla i intenzifikace dubletu na triplet. Studie V325, srovnávala dublet cisplatina + 5-fluorouracil proti tripletu cisplatina + 5-fluorouracil + docetaxel. Studie sice prokázala zlepšení OS pro triplet (23 % snížení rizika), lepší ORR (37 % vs. 23 %) a zlepšení 2letého přežívání: 18 % vs. 9%; nicméně za cenu výrazného zvýšení zejména hematologické toxicity (neutropenie G3-4: 82 % vs. 57 %) a gastrointestinální toxicity (průjemy G3-4 (19 % vs. 8 %) (10).

Významná toxicita režimu DCF ve studii V325 vedla k snahám o modifikaci tohoto režimu s cílem zlepšení jeho tolerance. Další studie srovnávala modifikovaný režim DCF (mDCF: nižší dávky cisplatin, docetaxelu, kratší doba kontinuální infuze 5-fluorouracilu) proti klasickému režimu DCF s primární profylaxí růstovými faktory. Do studie bylo zařazeno 85 pacientů. Režim mDCF splnil primární cíl, 6měsíční PFS: 63 % vs. 53 % a rovněž vedl k prodloužení mOS: 18,8 měsíce vs. 12,6 měsíce, $p = 0,007$. I přes superioritu mDCF a jeho lepší toleranci se ale jednalo o toxický režim, kde byla G3-4

toxicita pozorována u 54 % pacientů léčených tímto režimem v prvních 3 měsících a až u 76 % pacientů během terapie mDCF (11). Postavení tripletu v rámci 1. linie léčby metastatického karcinomu žaludku je kontroverzní a lze ho zvažovat preferenčně u pacientů ve velmi dobrém celkovém stavu s cílem rychlé redukce metastatického postižení.

S rozvojem molekulárně-genetických metod je snaha o co největší personalizaci terapie. V současnosti je nepodkročitelným minimem u pacientů s metastatickým onemocněním vyšetření prediktivních markerů před zahájením systémové terapie. Standardem je stanovení Her2 exprese/amplifikace, exprese miss-match repair proteinů (MMR: pMMR vs. dMMR) a exprese PD-L1 CPS. Pouze se znalostí těchto parametrů je možné adekvátně volit terapii. V případě Her2 negativního onemocnění a současné PD-L1 CPS pozitivitu je v současnosti standardem léčby kombinace platinového dubletu s imunoterapií (anti-PD-1 protilátkami).

První linie léčby metastatického onemocnění – s imunoterapií

KEYNOTE-062

Jednou z prvních studií hodnotících benefit imunoterapie u pacientů s nádory žaludku byla studie KEYNOTE-062. V rámci této studie bylo 763 pacientů s nádory GEJ a žaludku a PD-L1 CPS > 1 randomizováno v poměru 1:1:1 k pembrolizumabu, pembrolizumabu plus chemoterapii (cisplatina + 5-fluorouracil nebo capecitabine) a placebo plus chemoterapii. V rámci finální analýzy byl pembrolizumab non-inferiorní vůči chemoterapii v parametru OS (10,6 měsíce vs. 11,1 měsíce, HR 0,91) a byl spojený s nižším výskytem nežádoucích účinků. Současně ale nebyl superiorní proti chemoterapii. V populaci pacientů s PD-L1 CPS > 10 vedl pembrolizumab k delšímu mOS proti chemoterapii (17,4 měsíce vs. 10,8 měsíce, HR 0,69), ale tento rozdíl nebyl statisticky testován. Kombinace chemoterapie a pembrolizumabu nebyla superiorní proti chemoterapii samotné v parametru mOS, jednak v populaci PD-L1 CPS > 1 (12,5 měsíce vs. 11,1 měsíce, HR 0,85, $p = 0,05$), jednak v populaci PD-L1 CPS > 10 (12,3 měsíce vs. 10,8 měsíce, HR 0,85, $p = 0,16$). Jednoznačný benefit pembrolizumabu byl ale pozorován v explorativní analýze v populaci

MSI-H pacientů (HR 0,29 pro OS), ale jednalo se o populaci pouze 14 pacientů. Podobný benefit na malém počtu MSI-H pacientů ($n = 17$) byl pozorován i v případě kombinace pembrolizumab + chemoterapie (HR 0,37 pro OS) (12, 13).

Checkmate 649: rameno chemoterapie + nivolumab

Průlomovou studií, která zakotvila imunoterapii v rámci léčby 1. linie, byla studie CheckMate 649, která randomizovala Her2 negativní pacienty v poměru 1:1:1 k rameni: nivolumab plus XELOX nebo FOLFOX vs. nivolumab plus ipilimumab vs. XELOX nebo FOLFOX samotný. Studie prokázala benefit přidání nivolumabu ke standardní chemoterapii, kdy mOS byl v kombinaci s imunoterapií zlepšen (14,4 měsíce vs. 11,1 měsíce, HR 0,71, $p < 0,0001$). Současně byl zlepšen i mPFS (7,7 měsíce vs. 6,0 měsíce, HR 0,68, $p < 0,0001$) v populaci pacientů s PD-L1 CPS > 5 . Nicméně studie prokázala zlepšení mOS, mPFS i v populaci pacientů s PD-L1 CPS > 1 a v celkové populaci (14). Dle předpokladů bylo HR lepší s rostoucí hodnotou PD-L1 CPS (HR 0,80 pro všechny randomizované, HR 0,77 pro PD-L1 CPS > 1 , HR 0,71 pro PD-L1 CPS > 5 a HR 0,66 pro PD-L1 CPS > 10) a nejlepší výsledky (HR 0,34) byly pozorovány v populaci MSI-H pacientů ($n = 23$), kdy mOS byl 38,7 měsíce vs. 12,3 měsíce ve prospěch kombinace chemoterapie s imunoterapií (15). Nicméně se jedná o velmi malou podskupinu pacientů, a proto jsou tyto výsledky pouze informativní. Současně byl potvrzen dlouhodobý benefit kombinace chemoterapie s imunoterapií, kdy 36měsíční OS byl 21 % vs. 10 % v populaci pacientů s PD-L1 CPS ≥ 5 (15). V rámci ASCO GI 2024 byly prezentovány data již 4letého sledování pacientů této studie, které potvrzují konzistentní výsledky předchozích analýz (16). Kombinace chemoterapie a nivolumabu je na základě robustních výsledků studie CheckMate 649 standardem terapie a je indikována pro pacienty bez ohledu na PD-L1 CPS dle registrace FDA a pro pacienty s PD-L1 CPS ≥ 5 dle registrace EMA. Existují ale diskuse, zda je přidání imunoterapie k chemoterapii spojeno s klinickým benefitem bez ohledu na CPS. V roce 2021 byla publikována analýza hodnotící benefit přidání imunoterapie v populaci pacientů s nízkou hodnotou, definováno jako CPS 1–4. V případě nádorů žaludku byli

hodnoceni pacienti ze studií CheckMate649 a Keynote-062. Autoři této analýzy prokázali, že v případě nízké exprese PD-L1 CPS 1–4 není přítomen benefit kombinace imunoterapie s chemoterapií jak v parametru mOS (HR 0,960), tak i v parametru mPFS (HR 0,958). Slibné výsledky studií v rámci celkové populace a PD-L1 CPS ≥ 1 , tak jsou pravděpodobně způsobeny zejména benefitem u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 5 , které tak zakreslují výsledky benefitu kombinace pro celkovou populaci (17).

Checkmate 649: rameno ipilimumab + nivolumab

Třetí rameno studie CheckMate 649 byla kombinace ipilimumab (3 mg/kg à 3 týdny) + nivolumab (1 mg/kg) po dobu 4 cyklů s následným podáváním nivolumabu (240 mg à 2 týdny) vs. standardní chemoterapie XELOX, nebo FOLFOX. Do tohoto ramene bylo celkem zařazeno 409 pacientů. Při mediánu sledování 35,7 měsíce kombinace checkpoint inhibitorů neprokázala signifikantní rozdíl v parametru mOS proti kontrolnímu rameni (11,2 měsíce vs. 11,6 měsíce, HR 0,89, $p = 0,2302$) v populaci PD-L1 CPS ≥ 5 . 1letý OS byl 47 % vs. 48 %; 2letý OS byl numericky ve prospěch duální blokády, a sice 25 % vs. 17 % v populaci PD-L1 CPS ≥ 5 . Duální blokáda nevedla ani ke zlepšení parametru mPFS a ORR pro kontrolnímu rameni. Při analýze Kaplan-Meierových (KM) křivek OS je zřejmé, že v průběhu prvních 12 měsíců je duální imunoterapie inferiorní samotné chemoterapii. Následně ale dochází k otočení křivek a kombinace ipilimumab plus nivolumab je již superiorní. Podobný průběh mají KM křivky i pro PFS. Odpověď na léčbu byla delší v rameni s duální blokádou proti samotné chemoterapii (13,2 měsíce vs. 6,9 měsíce). Neprokázání benefitu duální blokády ipilimumab plus nivolumab může být způsobeno i toxicitou režimu, kdy byla použita vyšší dávka ipilimumabu (3 mg/kg), která mohla být odpovědná za vyšší procento časných úmrtí z důvodu nadměrné toxicity. Jiným důvodem „selhání“ duální imunoterapie může být i nepoměr v následné léčbě po progresi na 1. linii léčby, kdy 12 % pacientů v rameni s chemoterapií bylo v dalších fázích onemocnění léčeno imunoterapií, a pouze 3 % pacientů v experimentálním rameni. I když v rámci podskupinových analýz byl prokázán jednoznačný benefit kombinace checkpoint

inhibitorů v populaci MSI-H pacientů v parametru mOS (HR 0,28) a současně i v parametru ORR (70 % vs. 57 %); jednalo se ale o velmi malou skupinu pacientů ($n = 11$) (18).

KEYNOTE-859

V poslední době bylo publikováno několik dalších studií v populaci pacientů s nádory GEJ a žaludku, které testovaly přidání imunoterapie k standardní chemoterapii v rámci 1. linie léčby. Konkrétně, studie KEYNOTE 859 prokázala benefit přidání pembrolizumabu k chemoterapii dle volby investigátora (cisplatina + 5-fluorouracil ev. oxaliplatina + capecitabine) v populaci PD-L1 CPS ≥ 1 a je tak další možností volby pro pacienty s metastatickým onemocněním (19).

Další studie s chemoterapií + imunoterapií v 1. linii léčby

Benefit přidání imunoterapie byl pozorován i v případě dominantně asijských studií se sintilimabem (ORIENT-16) (20), či tislelizumabem (RATIONALE 305) (21). Od těchto pozitivních výsledků jsou částečně odlišné výsledky studie ATTRACTION-4, kde byl nivolumab testován v kombinaci s chemoterapií v 1. linii léčby čistě v asijské populaci. Studie prokázala benefit kombinace v parametru mPFS, ORR, ale nebyl prokázán signifikantní benefit v parametru mOS. I přes to byl mOS v experimentálním a kontrolním rameni numericky vůbec nejdelší v nepřímém srovnání s předchozími studiemi; konkrétně (17,45 měsíce vs. 17,15 měsíce, HR 0,90, $p = 0,26$). Jedním z důvodů neprokázání signifikantního rozdílu v parametru mOS může být výrazně vyšší podíl pacientů v rámci studie ATTRACTION-4, kteří obdrželi následnou terapii (66 % vs. 39 % ve studii Checkmate 649), a jednak vyšší počet dalších linií v asijských zemích, který se mohl promítnout do celkového přežívání (22).

Druhá linie léčby metastatického onemocnění

Naprostá většina pacientů s metastatickým onemocněním na léčbě 1. linie progreduje a jsou tak kandidáty pro další řadu systémové terapie s cílem prodloužení celkového přežití. Možnosti léčby ve 2. linii jsou voleny i s přihlédnutím k efektivitě předchozího režimu, přítomné reziduální toxicitě dříve podávaných preparátů. Na výběr máme irinotecan, docetaxel, nebo

paclitaxel (23–26). Nicméně efektivita jednotlivých režimů je zpravidla velmi malá s mOS je řádově 5 měsíců. S cílem zlepšení těchto neuspokojivých výsledků byly hledány další způsoby.

REGARD a RAINBOW

V roce 2014 byly krátce po sobě publikovány výsledky studií REGARD (27) a RAINBOW (28), které hodnotily benefit ramucirumabu, protilátky proti receptoru VEGFR-2 u pacientů s progresí na režimu obsahujícím platinový derivát v 1. linii léčby. V rámci studie REGARD byl ramucirumab testován vůči placebu na populaci 355 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 2:1. Ramucirumab byl podáván v dávce 8 mg/kg až 14 dní. Studie prokázala benefit ramucirumabu v monoterapii u předléčených pacientů v parametru mOS (5,2 měsíce vs. 3,8 měsíce, HR 0,776, $p = 0,047$) (27). Ve stejném roce pak byly publikovány i výsledky další studie (RAINBOW) s ramucirumabem v podobné populaci pacientů. V rámci této studie bylo 665 pacientů randomizováno k ramucirumabu v kombinaci s paclitaxelem proti placebu v kombinaci s paclitaxelem. I tato studie vedla k statisticky signifikantnímu prodloužení mOS (9,6 měsíce vs. 7,4 měsíce, HR 0,807, $p = 0,017$) (28). Profil toxicity ramucirumabu zahrnoval očekávanou toxicitu anti-VEGF preparátů: hypertenzi či proteinurii.

KEYNOTE-061

Kvůli limitovanému benefitu klasické chemoterapie je jednou z možností vzhledem k jejímu bezprecedentnímu efektu u řady malignit i samotná imunoterapie. V rámci populace pacientů s nádory žaludku, kteří byli předloženi platinovým derivátem a fluoropyrimidinem, byl testován efekt monoterapie pembrolizumabem vůči placebu ve studii KEYNOTE-061 (29). Do studie byla zařazeno 592 pacientů a randomizováno bylo 395 pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1 v poměru 1:1 mezi pembrolizumabem a paclitaxel. Primární cíl studie, mOS, nebyl splněn, kdy sice numericky došlo k sotva měsíčnímu zlepšení ve srovnání s chemoterapií (9,1 měsíce vs. 8,3 měsíce, HR 0,82, $p = 0,0421$), tento rozdíl ale byl nad předem definovanou hodnotu statistické signifikance ($p = 0,0135$). Studie taky opětovně ukázala známou vlastnost imunoterapie, horší výsledek v parametru mPFS ve srovnání s chemoterapií (1,5 měsíce

vs. 4,1 měsíce, HR 1,27). Profil toxicity byl ve prospěch pembrolizumabu. Pouze velmi malá podskupina MSI-H pacientů měla prospěch z pembrolizumabu ve 2. linii léčby (HR 0,42) (29). Jeho benefit v populaci MSI-H nádorů žaludku byl prokázán i v post hoc analýze studií KEYNOTE-059, KEYNOTE-061 a KEYNOTE-062 (30). Tyto výsledky, společně s daty ze studie KEYNOTE-158 (ORR 45,8 %, mPFS 11 měsíců, mOS a medián doby trvání odpovědi nedosažen) potvrzují benefit pembrolizumabu v této populaci (31) a jsou reflektovány v současných ESMO guidelines (32).

Třetí linie léčby metastatického onemocnění

TAGS

Pacienti s nádory žaludku měli po progresi na dvou liniích systémové léčby metastatického onemocnění velmi limitované možnosti další terapie. Změna nastala po publikaci výsledků studie TAGS, která ve ≥ 3 . linii léčby hodnotila trifluridin/tipiracil vůči placebu (33). Populace pacientů studie TAGS byla značně předléčená, předchozí dvě linie obdrželo přibližně 37 % pacientů, tři linie přibližně 37 % pacientů, a konečně více než čtyřmi liniemi léčby přibližně 25 % pacientů. Studie zařadila celkem 507 pacientů v poměru 2:1 k experimentálnímu rameni (dávkování identické jako v případě mCRC) vs. k placebu. I přes velmi předléčenou populaci pacientů vedla léčba trifluridin/tipiracilem k prodloužení mOS (5,7 měsíce vs. 3,6 měsíce, HR 0,69, $p = 0,00029$). Trifluridin/tipiracil byl dobře tolerován a dominovala jeho známá hematologická toxicita (33).

JAVELIN 300

Úspěchy imunoterapie obecně vedly ke snaze testovat tento přístup i ve vyšších liniích léčby karcinomu žaludku s protichůdnými výsledky. Studie JAVELIN 300, hodnotila benefit monoterapie avelumabem vůči chemoterapii dle volby investigátora (paclitaxel, nebo irinotecan) v rámci 3. linie léčby metastatického onemocnění. Celkem bylo randomizováno 371 pacientů v poměru 1:1. Studie nesplnila cíle, kdy všechny sledované parametry byly ve prospěch klasické chemoterapie (mOS: 4,6 měsíce vs. 5,0 měsíce, HR 1,1; mPFS: 1,4 měsíce vs. 2,7 měsíce, HR 1,73; ORR 2,2 % vs. 4,3 %).

Avelumab byl lepší ve srovnání s klasickou chemoterapií pouze s ohledem na výskyt toxicity větší 3. stupně (9,2 % vs. 31,6 %) (34).

ATTRACTION-02

Na druhou stranu studie ATTRACTION-2 prokázala benefit nivolumabu v populaci pacientů předléčených alespoň dvěma liniemi systémové léčby (35). Dvě linie léčby před zařazením do studie absolvovalo přibližně 20 % pacientů, tři linie přibližně 40 % pacientů, více než čtyři linie přibližně 41 % pacientů. Jednalo se o výlučně asijskou studii (Japonsko, Jižní Korea, Taiwan). Celkem bylo randomizováno 493 pacientů v poměru 2:1 mezi nivolumabem a placebo. Monoterapie nivolumabem v této studii vedla ke zlepšení mOS (5,26 měsíce vs. 4,14 měsíce, HR 0,63, $p < 0,0001$). Zajímavější než hodnoty mOS, je ale počet pacientů s 12měsíčním OS (26,2 % vs. 10,9 %) ve prospěch nivolumabu (35). Benefit nivolumabu v této populaci potvrdil i update studie s 2letým OS, který byl 10,6 % vs. 3,2 % (36) a rovněž update s 3letým OS 5,6 % vs. 1,9 % (37).

Závěr

Metastatický karcinom žaludku je v současnosti nevyléčitelné onemocnění, nicméně pokroky v systémové terapii v posledních letech vedou k pozvolnému prodloužování celkového přežití těchto nemocných. Největší změnou je průnik imunoterapie do léčby 1. linie metastatického onemocnění, která je dnes standardem v případě nepřítomnosti kontraindikací. Zatímco efekt imunoterapie v kombinaci s chemoterapií v 1. linii je doložen výsledky velkých studií, není postavení imunoterapie ve vyšších liniích zcela jasné, resp. je omezeno na velmi selektovanou populaci nemocných (MSI-H). Navíc pro 3. a vyšší linie léčby s ohledem na imunoterapii máme data pouze z asijských studií, která nejsou zcela přenositelná na evropskou populaci. Další změnou, kterou můžeme sledovat v léčbě metastatického onemocnění, je po vzoru mCRC snaha o sekvenční terapii několika řadami systémové léčby s cílem prodloužení celkového přežití, a proto je potřeba racionálně volit jednotlivé preparáty za účelem co největšího benefitu pro pacienta. Ukazuje se, že po dlouhé době dochází ke zlepšení neuspokojivých výsledků těchto pacientů a u části z nich může být dosaženo i déletrvající stabilizace onemocnění.

LITERATURA

1. Ferlay J, Ervik M, Colombet M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>. Published 2022. Accessed May 19, 2024.
2. Krejčí D, Mužík J, Dušek L. Novotvary 2019–2021 ČR. Available from: www.uzis.cz.
3. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HJ, et al. Gastric cancer. *Lancet*. 2020;396(10251):635–648. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5. PMID: 32861308.
4. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2903–2909. doi: 10.1200/JCO.2005.05.0245. PMID: 16782930.
5. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(1):36–46. doi: 10.1056/NEJMoa073149. PMID: 18172173.
6. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1435–1442. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9378. PMID: 18349393.
7. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3520–3526. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1011. Epub 2014 Oct 6. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2015;33(12):1416. PMID: 25287828.
8. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol*. 2008;19(8):1450–1457. doi: 10.1093/annonc/mdn166. Epub 2008 Jun 16. PMID: 18558665.
9. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, et al. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):869–877. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0848. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2021;7(8):1249. PMID: 33983395; PMID: PMC8120440.
10. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4991–4997. doi: 10.1200/JCO.2006.06.8429. PMID: 17075117.
11. Shah M, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33(33):3874–9. doi: 10.1200/JCO.2015.60.7465. PMID: 26438119.
12. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(10):1571–1580. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3370. PMID: 32880601; PMID: PMC7489405.
13. Wainberg ZA, Shitara K, Van Cutsem E, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy alone for patients with PD-L1–positive advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Update from the phase 3 KEYNOTE-062 trial. *JCO* 40, 243–243(2022). doi: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.243.
14. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27–40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34102137; PMID: PMC8436782.
15. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Feb 21;JCO2301601. doi: 10.1200/JCO.23.01601. Epub ahead of print. PMID: 38382001.
16. Shitara K, Moehler MH, Ajani JA, et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4 year (yr) follow-up of CheckMate 649. *JCO*. 2024;42:306–306. doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.306.
17. Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH, et al. Low Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(4):392–402. doi: 10.1200/JCO.21.01862. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34860570.
18. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature*. 2022;603(7903):942–948. doi: 10.1038/s41586-022-04508-4. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35322232; PMID: PMC8967713.
19. Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(11):1181–1195. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37875143.
20. Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(21):2064–2074. doi: 10.1001/jama.2023.19918. PMID: 38051328; PMID: PMC10698618.
21. Moehler MH, Kato K, Arkenau HT, et al. Rationale 305: Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC). *JCO*. 2023;41:286–286. doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.286.
22. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(2):234–247. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00692-6. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35030335.
23. Thuss-Scapientia PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2306–2314. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.002. PMID: 21742485.
24. Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1513–1518. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4585. Epub 2012 Mar 12. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2012;30(24):3035. PMID: 22412140.
25. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4438–4444. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5805. Epub 2013 Nov 4. PMID: 24190112.
26. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):78–86. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24332238.
27. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24094768.
28. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224–1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25240821.
29. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10142):123–133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29880231.
30. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):895–902. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0275. PMID: 33792646; PMID: PMC8017478.
31. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1–10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMID: PMC8184060.
32. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1005–1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.
33. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1437–1448. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3. Epub 2018 Oct 21. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018;19(12):e668. PMID: 30355453.
34. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2052–2060. doi: 10.1093/annonc/mdy264. PMID: 30052729; PMID: PMC6225815.
35. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10111):2461–2471. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28993052.
36. Chen LT, Satoh T, Ryu MH, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data. *Gastric Cancer*. 2020;23(3):510–519. doi: 10.1007/s10120-019-01034-7. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31863227; PMID: PMC7165140.
37. Boku N, Satoh T, Ryu MH, et al. Nivolumab in previously treated advanced gastric cancer (ATTRACTION-2): 3-year update and outcome of treatment beyond progression with nivolumab. *Gastric Cancer*. 2021;24(4):946–958. doi: 10.1007/s10120-021-01173-w. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33743112; PMID: PMC8205916.

Her2 pozitivní metastatický karcinom žaludku

Marián Liberko^{1,2}, Renata Soumarová^{1,2}

¹Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Her2 pozitivní metastatický karcinom žaludku je diagnostikován u přibližně 20 % nemocných. Více než dekádu byla standardem léčby pro tyto pacienty paliativní chemoterapie v kombinaci s anti-Her2 preparátem, trastuzumabem. Četné snahy o zavedení dalších anti-Her2 preparátů do algoritmu léčby metastatického onemocnění byly neúspěšné. Až v posledních letech dochází k posunu v této oblasti díky lepšímu pochopení nádorové biologie, racionálním kombinacím preparátů a novým molekulám. Cílem článku je podat přehled o stěžejních studiích týkajících se Her2 pozitivního metastatického onemocnění včetně nejnovějších, které vedou po letech stagnace ke zlepšení léčebných výsledků.

Klíčová slova: Her2 pozitivita, metastatický karcinom žaludku, trastuzumab, imunoterapie, konjugát protilátka-léčivo.

Her2 positive metastatic gastric cancer

Her2 positive metastatic gastric cancer is diagnosed in approximately 20% of patients. For more than a decade, palliative chemotherapy in combination with the anti-Her2 agent, trastuzumab, has been the standard of care for these patients. Numerous efforts to introduce additional anti-Her2 agents into the treatment algorithm for metastatic disease have been unsuccessful. It is only in recent years that a better understanding of tumour biology has led to a shift in this field, with rational combinations of agents and new molecules. The aim of this article is to provide an overview of pivotal studies on Her2-positive metastatic disease, including the most recent ones that are leading to improved therapeutic outcomes after years of stagnation.

Key words: Her2 positivity, metastatic gastric cancer, trastuzumab, immunotherapy, antibody-drug conjugate.

Úvod

Karcinom žaludku je onemocnění, kde je vzhledem k chybějícím, resp. nespecifickým projevům časných stadií, převážná většina pacientů diagnostikována v metastatickém stadiu. Jedná se o významný medicínský problém, protože karcinom žaludku se globálně řadí mezi onemocnění s vysokou incidencí, kdy je ročně diagnostikováno přibližně 1 milion nemocných a přes 750 000 nemocných ročně na tuto nemoc umírá (1). Metastatické onemocnění je léčeno paliativní systémovou terapií s cílem úlevy od projevů onemocnění a alespoň udržení kvality života. Vzhledem

k prohlubujícím se poznatkům o nádorové biologii je terapie pacientů individualizována na základě znalosti prognostických a prediktivních markerů, kdy se za nepodkročitelné minimum v současnosti považuje stanovení exprese/amplifikace Her2, exprese PD-L1 CPS a vyšetření exprese MMR proteinů.

Karcinom žaludku je heterogenní onemocnění, které lze rozdělit do subtypů dle anatomické lokalizace, histologie, molekulárních charakteristik a genomiky (2, 3). Z molekulárního hlediska lze nádory žaludku rozdělit do 4 podskupin: EBV pozitivní (5 %), mikrosatelitně instabilní (MSI-H) (5 %),

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(4):249-253

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.051>

Článek přijat redakcí: 20. 7. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 8. 2024

MUDr. Marián Liberko

marian.liberko@fnkv.cz

genomicky stabilní (20 %) a chromozomálně instabilní (CIN) (70 %). CIN nádory představují tedy naprostou většinu případů. Pro tuto podskupinu je charakteristické, že nádory vykazují overexpresi Her2, která je nejvyšší v oblasti gastroesofageální junkce (GEJ) a proximálních nádorů žaludku, kde je to až 30 % (bez ohledu na molekulární subtyp a lokalizaci je pak přibližně 20 % nádorů žaludku Her2 pozitivních) (4).

Her2 onkogen (*ERBB2*) je lokalizován na dlouhém raménku 17 chromozomu (17q12) a kóduje transmembránový glykoproteinový receptor s vlastní tyrosinkinázovou aktivitou (5). Her2 onkogen na rozdíl od ostatních členů Her/EGFR/ERBB (EGFR/HER1, HER3, HER4) 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 (6, 7). Her2 amplifikace vede k Her2 overexpresi, zesílení přenosu signálu a konečně k nekontrolované proliferaci, CIN a tumorigenezi (8).

I přes vysokou efektivitu anti-Her2 terapie u pacientů s Her2 pozitivními nádory prsu napříč liniemi léčby, se tyto předpoklady zcela nenaplnily u pacientů s Her2 pozitivními nádory žaludku. Her2 pozitivní nádory žaludku se dle TCGA (The Cancer Genome Atlas) klasifikace řadí k CIN subtypu, který je ale současně bohatý na jiné receptorové tyrosinkinázy, které se podílejí na nádorové progresi a Her2 pozitivní karcinom žaludku je tak molekulárně heterogenní onemocnění, kde samotná blokáda Her2 nemusí být dostačující k usmrcení nádorové buňky (3). Tato skutečnost byla i dokumentována na souborů pacientů s Her2 pozitivními metastatickými nádory žaludku, kdy byly nejlepší výsledky pozorovány v populaci pacientů s největší expresí proteinu Her2, nižší pak v populaci pacientů s nižší expresí Her2 a současně bez alterací v jiných dráhách, následované pacienty s Her2 expresí a současně i s přítomnou alterací v jiných dráhách (9). Dle očekávání pacienti bez Her2 overexprese neměli benefit z anti-Her2 terapie. Navíc dalším z důvodů relativně menších úspěchů anti-Her2 tera-

pie u nádorů žaludku může být i významná prostorová (odlišná Her2 populace v rámci primárního nádoru, odlišná Her2 populace mezi primárním nádorem a metastatickými ložisky) a časová (ztráta, méně často získání Her2 fenotypu vlivem léčby) heterogenita overexprese a/nebo amplifikace Her2 u pacientů s nádory žaludku (10). Bioptická verifikace nádorového ložiska (primárního či metastatického) obvykle nedokáže zachytit nádorovou heterogenitu a může tak být příčinou jednak falešně pozitivních Her2 pozitivních nádorů, jednak příčinou falešně negativních Her2 pozitivních nádorů. V současnosti jsou k dispozici (zatím pouze experimentálně) i neinvazivní metody stanovení Her2 overexprese, které mohou lépe prokázat známou heterogenitu Her2 exprese u pacientů s nádory žaludku. Nedávno byly prezentovány první výsledky neinvazivního hodnocení Her2 v populaci pacientů s nádory jícnu, GEJ a žaludku pomocí PET (jednalo se o 89Zr-trastuzumab PET, tzv. Her2 PET). Do studie bylo zařazeno 33 pacientů. V rámci studie byly srovnávány nálezy na Her2 PET proti klasickému FDG PET, kde více lézí bylo nalezeno na FDG PET (medián 7), než na Her2 PET (medián 4). Studie je tak dalším potvrzením heterogenity Her2 u nádorů žaludku, kde dle předpokladů ne každá FDG PET avidní léze je současně Her2 pozitivní. Výsledkem je častokrát heterogenní vývoj odpovědi na podávanou terapii (11).

První linie léčby Her2 pozitivního metastatického onemocnění

ToGA

První studií, která prokázala benefit anti-Her2 terapie (trastuzumabu) v léčbě pacientů s Her2 pozitivním metastatickým karcinomem GEJ a žaludku, byla studie ToGA z roku 2010 (12). Trastuzumab, monoklonální protilátka proti Her2 receptoru, se váže na extracelulární doménu tohoto receptoru a inhibuje přenos signálu do nitra buňky a současně indukuje na protilátce závislou buněčnou cytotoxicitu. Vzhledem k odlišnostem Her2 pozitivního onemocnění mezi nádory prsu a žaludku popsaným výše, byla definována kritéria IHC specificky pro pacienty s nádory žaludku (13). Do studie bylo zařazeno 594 pacientů

s Her2 overexpresí dle imunohistochemie (Her2 3+), nebo genovou amplifikací pomocí FISH (Her2:CEP17 poměr > 2,0). Dominovali pacienti s nádory žaludku (přibližně 80 %) a intestinálním typem (přibližně 75 %) a naprostá většina měla metastatické onemocnění (97 %). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k chemoterapii cisplatina + 5-FU (13 %), ev. cisplatina + capecitabine (87 %) à 3 týdny, nebo k obdobné chemoterapii v kombinaci s i.v. trastuzumabem. Přidání trastuzumabu k chemoterapii vedlo k prodloužení mOS, kdy pacienti v experimentálním rameni měli mOS 13,8 měsíce vs. 11,1 měsíce u pacientů léčených samotnou chemoterapií (HR 0,74, $p = 0,0046$). Přidání trastuzumabu vedlo rovněž ke zlepšení v parametru mPFS (6,7 měsíce vs. 5,5 měsíce, HR 0,71, $p = 0,0002$). Současně došlo i ke zlepšení v parametru ORR (47 % vs. 35 %). Spektrum nežádoucích účinků bylo prakticky identické jak co do frekvence výskytu, tak i závažnosti. Nebyl pozorován ani rozdíl ve výskytu kardiálních nežádoucích účinků mezi jednotlivými rameny (6 % vs. 6 %).

Důležité je zmínit, že dle vstupních kritérií bylo do studie zařazeno přibližně 22 % pacientů, kteří měli onemocnění Her2 0, nebo Her2 1+ dle IHC, ale byli FISH pozitivní. V rámci předešlé plánované explorativní analýzy, kde byli pacienti rozděleni dle Her2 na Her2 high (IHC 2+ a FISH+ nebo IHC 3+) vs. Her2 low (IHC 0 a FISH+ a IHC 1+ a FISH+), bylo jasné prokázáno, že největší benefit z přidání trastuzumabu mají právě pacienti s Her2 high, kde byl mOS až 16,0 měsíce vs. 11,8 měsíce pro pacienty léčené samotnou chemoterapií (HR 0,65) (12).

LOGIC

Úspěch trastuzumabu v rámci studie ToGA vedl k iniciaci dalších studií majících za cíl rozšířit možnosti léčby anti-Her2 preparáty v populaci Her2 pozitivního onemocnění. Studie LOGIC hodnotila benefit lapatinibu přidaného k 1. linii léčby. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k chemoterapii (XELOX) s lapatinibem vs. chemoterapii s placebem. Na základě publikovaných výsledků studie ToGA byli zařazováni pouze pacienti s Her2 FISH+ onemocněním, nebo Her2 IHC 3+ onemocněním. Do studie bylo zařazeno celkem 545 pacientů, ale na základě znalosti benefitu lapatinibu u karcinomu prsu pouze

v populaci s Her2 amplifikací bylo v rámci hodnocení efektivity hodnoceno 487 pacientů Her2 FISH+. Studie LOGIC neprokázala benefit kombinace trastuzumabu s lapatinibem, kdy mOS v experimentálním rameni byl 12,2 měsíce vs. 10,5 měsíce v kontrolním rameni (HR 0,91, $p = 0,3244$). Pacienti v experimentálním rameni měli delší mPFS (6,0 měsíce vs. 5,4 měsíce, HR 0,82, $p = 0,0381$) a rovněž lepší ORR (53 % vs. 39 %, $p = 0,0031$). Benefit přidání lapatinibu byl pozorován pouze v asijské populaci (mOS: 16,5 měsíce vs. 10,9 měsíce, HR 0,68, $p = 0,0261$) a u mladších (< 60 let) pacientů (mOS: 12,9 měsíce vs. 9,0 měsíce, HR 0,69, $p = 0,0141$). Kombinace vedla k vyšší míře toxicity, zejména průjmů (14).

JACOB

Dalším „pokusem“ o zlepšení přežívání pacientů s Her2 pozitivním metastatickým onemocněním byla, opět po vzoru úspěchu v léčbě Her2 pozitivního karcinomu prsu, kombinace pertuzumab plus trastuzumab. V rámci studie JACOB bylo randomizováno celkem 780 pacientů. Her2 pozitivita byla definována jako Her2 IHC2+ a FISH+, nebo Her2 IHC 3+, bez ohledu na FISH. Pacienti byly randomizováni v poměru 1 : 1 k chemoterapii (identický režim jako v ToGA studii) v kombinaci s pertuzumabem a trastuzumabem vs. chemoterapii v kombinaci s placebem. Primárním cílem byl mOS. Studie prokázala numerické zlepšení mOS ve prospěch experimentálního ramene, nicméně nebylo dosaženo statistické signifikance (17,5 měsíce vs. 14,2 měsíce, HR 0,84, $p = 0,057$). Experimentální rameno bylo spojeno s delším mPFS (8,5 měsíce vs. 7,0 měsíce) a s lepším ORR (56,7 % vs. 48,3 %). Tyto výsledky nebyly statisticky testovány, protože nebyl splněn primární cíl studie, mOS, a jsou tedy pouze informativní. S ohledem na toxicitu nebyly identifikovány nové nežádoucí účinky a profil toxicity jednotlivých preparátů odpovídal známým skutečnostem. Nejčastějším nežádoucím účinkem v obou ramenech byly průjmy, které byly o něco častější a závažnější v experimentálním rameni (15).

KEYNOTE-811

Ukazuje se tak, že testování samotné anti-Her2 terapie v kombinaci s chemoterapií po vzoru nádorů prsu není spojeno s klinickým

benefitem v populaci Her2 pozitivního metastatického karcinomu žaludku. Na druhou stranu, existují data, které signalizují, že anti-Her2 terapie trastuzumabem vede k upregulaci exprese PD-L1 a v konečném důsledku k rezistenci na trastuzumab v průběhu léčby (16). Tyto poznatky tak vedly k iniciativám testujícím kombinaci chemoterapie s anti-Her2 terapií a imunoterapií. Průlomovou studií v tomto ohledu byla studie KEYNOTE 811, která vedla k definici nového standardu léčby pro tuto populaci pacientů (17, 18). Již první interim analýza této studie prokázala superioritu experimentálního ramene v parametru ORR (17). S delší dobou sledování byly reportovány i další výsledky studie KEYNOTE 811. V rámci studie bylo randomizováno 698 pacientů s Her2 pozitivním onemocněním (Her2 IHC 2+ a FISH+, nebo Her2 IHC 3+, bez ohledu na FISH) v poměru 1 : 1 mezi chemoterapií (fluoropyrimidin a platinový derivát: 85 % XELOX, 15 % cisplatina a 5-FU) v kombinaci s trastuzumabem a pembrolizumabem vs. chemoterapií s trastuzumabem. Aktualizované výsledky v rámci třetí interim analýzy (medián sledování asi 38 měsíců od začátku léčby) prokazují, že experimentální rameno bylo superiorní v parametru mPFS (10,0 měsíce vs. 8,1 měsíce, HR 0,73, $p = 0,0002$) v celkové populaci a rovněž tak v populaci s PD-L1 CPS > 1 (85 % pacientů), kde byl mPFS 10,9 měsíce vs. 7,3 měsíce, HR 0,71). Pacienti v experimentálním rameni měli delší mPFS bez ohledu na rozsah onemocnění, počet metastatických ložisek, výkonnostní stav. Byly publikovány i výsledky mOS: 20,0 měsíce vs. 16,8 měsíce, HR 0,84 v celkové populaci a mOS: 20,0 měsíce vs. 15,7 měsíce, HR 0,81 v populaci pacientů s PD-L1 CPS > 1. I s delší dobou sledování se potvrzuje superiorita experimentálního ramene, kdy ORR bylo 72,6 % vs. 60,1 % a kompletní odpověď dosáhlo 17 % pacientů v experimentálním rameni a 11 % v kontrolním rameni. Grade 3 a vyšší toxicita byla zaznamenána u 58 % pacientů v experimentálním rameni a 51 % pacientů v kontrolním rameni. Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s terapií byly průjmy, nauzea a anémie s obdobným výskytem mezi rameny (18). 1. května 2024 bylo společností Merck v tiskovém prohlášení oznámeno, že studie KEYNOTE 811 dosáhla i duální primární

cíl, a sice mOS (19). Konkrétní, úplné výsledky jsou očekávány v nejbližší době.

Druhá linie léčby Her2 pozitivního metastatického onemocnění

Naprostá většina pacientů s metastatickým onemocněním po přechodné odpovědi na léčbu podávanou v rámci 1. linie progreduje kvůli sekundární rezistenci a selekci rezistentních klonů buněk. Z řady onkologických onemocnění víme, že pokračování v další (jiné) terapii bývá spojeno s navozením opětovné alespoň dočasné senzitivity na terapii s následnou kontrolou onemocnění. V případě Her2 pozitivního metastatického karcinomu žaludku se nabízí pokračování v systémové terapii v kombinaci s jiným anti-Her2 preparátem, než který byl podáván v 1. linii léčby. V tomto ohledu máme k dispozici několik studií, které objasňují postavení anti-Her2 terapie ve vyšších liniích léčby u pacientů předléčených trastuzumabem.

TyTAN

Asijská studie TyTAN randomizovala 261 pacientů s Her2 pozitivním metastatickým karcinomem žaludku (Her2 pozitivita byla definována jako Her2/CEP poměr > 2,0 bez ohledu na stav Her2 dle IHC) v poměru 1 : 1 mezi experimentální rameno paclitaxel týdně v kombinaci s lapatinibem vs. chemoterapii samotnou. Pouze 6 % pacientů bylo předléčeno trastuzumabem v 1. linii. Studie neprokázala benefit kombinace chemoterapie s lapatinibem proti chemoterapii samotné v parametru mOS (11,0 měsíce vs. 8,9 měsíce, HR 0,84, $p = 0,1044$). Současně nebyl pozorován benefit v parametru mPFS mezi rameny. Experimentální rameno bylo spojeno s vyšší mírou ORR (27 % vs. 9 %, $p < 0,001$), nicméně tento výsledek se nepromítl do primárních cílů studie. Navíc pacienti v experimentálním rameni měli vyšší toxicitu, která vedla k trvalému ukončení léčby (16 % vs. 9 %) (20).

GATSBY

Další studií, která hodnotila postavení anti-Her2 terapie po progresi na 1. linii, byla studie GATSBY, která testovala efekt konjugátu protilátka-léčivo, trastuzumab emtansinu (21). Zatímco ve studii TyTAN byl předléčeno

anti-Her2 terapií pouze 6 % pacientů, tak ve studii GATSBY to bylo přibližně 78 % pacientů. Her2 pozitivita ve studii GATSBY byla definována obdobně jako v předchozích, tedy Her2 IHC 2+ a FISH+, nebo Her2 IHC 3+, bez ohledu na FISH. Důležité je zmínit, že k zařazení do studie nebyla nutná nová biopsie k ověření Her2 statutu. Jednalo se o studii fáze II/III, kdy v první části studie byli pacienti randomizováni v poměru 2:2:1, 70 pacientů k trastuzumab emtansinu 3,4 mg/kg à 3 týdny vs. 75 pacientů k trastuzumab emtansinu 2,4 mg/kg à 3 týdny vs. 37 pacientů k chemoterapii dle volby investigátora (docetaxel 75 mg/m² à 3 týdny, nebo paclitaxel 80 mg/m² týdně). V rámci druhé části studie pak byli další pacienti (n = 153) léčeni doporučenou dávkou trastuzumab emtansinu z první části (2,4 mg/kg) a další pacienti (n = 80) byli zařazeni do kontrolního ramene s chemoterapií. Studie nesplnila primární cíl, kdy mOS byl 7,9 měsíce v experimentálním rameni vs. 8,6 měsíce v kontrolním rameni (HR 1,15, p = 0,86) a nebyla nalezena ani podskupina pacientů, která by měla benefit z trastuzumab emtansinu. Na druhou stranu, pacienti léčení trastuzumab emtansinem měli nižší frekvenci toxicity grade 3 a vyšší (60 % vs. 70 %) (21). Jedná se tak o další velkou studii, která neprokázala benefit pokračující anti-Her2 inhibice ve vyšší linii léčby. Jedním z potenciálních důvodů selhání se zdá být významná prostorová a časová heterogenita Her2 exprese u karcinomu žaludku ve srovnání s nádory prsu.

T-ACT

Recentní studií, která hodnotila benefit trastuzumabu po progresi na režimu obsahujícím trastuzumab v 1. linii, byla studie T-ACT (22). Pacienti (n = 91) s Her2 pozitivními nádory GEJ a žaludku (kritéria positivity stejná jako v předchozích studiích), refrakterní na kombinaci platinový derivát plus fluoropyrimidin plus trastuzumab v 1. linii, byli randomizováni v poměru 1:1 k paclitaxelu 80 mg/m² D1, D8, D15, každé 4 týdny vs. ke stejnému režimu v kombinaci s trastuzumabem (8 mg/kg nasycovací dávka, následně 6 mg/kg, každé 3 týdny). Primárním cílem studie byl mPFS, kde nebyl pozorován rozdíl (3,2 měsíce vs. 3,7 měsíce, HR 0,91, p = 0,33). Současně nebyl nalezen ani rozdíl v sekundárních cílech,

kdy mOS byl identický mezi rameny, 10 měsíců (HR 1,2, p = 0,2) a ORR byl 32 % vs. 33 %. Zajímavější a klinicky důležitější než výsledky primárního a sekundárního cíle studie jsou ale data z explorativní analýzy, která ukázala, že až u 11 pacientů (69 %) z 16, u kterých byly k dispozici vzorky, došlo ke ztrátě Her2 positivity po 1. linii léčby anti-Her2 preparáty (22). Tato studie je důkazem velmi heterogenní exprese Her2 v populaci pacientů s nádory GEJ a žaludku. Další recentní studie VARIANZ pro změnu poukazuje na heterogenitu Her2 exprese mezi lokálním a centrálním hodnocením, a rovněž na skutečnost, že lepší odpověď na terapii mají nádory s Her2/CEP ratio > 3 (standardně > 2) (23).

DESTINY GASTRIC-01 a 02

Bezprecedentní úspěchy trastuzumab deruxtecenu v léčbě Her2 pozitivního karcinomu prsu vedly k zájmu testovat tento preparát i v populaci pacientů s nádory žaludku. První slibné výsledky byly reportovány na základě studie DESTINY GASTRIC-01 (24). Jednalo se o studii fáze II na čistě asijské populaci, kde byl trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg každé 3 týdny) srovnáván s chemoterapií (irinotecan, nebo paclitaxel) dle volby investigátora (randomizace v poměru 2:1) u pacientů s Her2 pozitivním onemocněním (IHC 2+ a současně FISH+, IHC 3+, bez ohledu na FISH) a progresí na alespoň 2 řadách systémové léčby. Jednalo se o značně předléčenou populaci, kdy přibližně 28 % pacientů mělo za sebou již 3 linie léčby pro metastatické onemocnění. Celkem bylo zařazeno 187 pacientů, 125 k experimentálnímu rameni a 62 k rameni s chemoterapií. Primární cíl studie byl splněn, kdy pacienti v experimentálním rameni měli ORR 51 % vs. 14 % v případě chemoterapie dle volby investigátora (p < 0,0001). Současně byl splněn i sekundární cíl studie, kdy mOS byl významně delší v rameni s trastuzumab deruxtecane (12,5 měsíce vs. 8,4 měsíce, HR 0,59, p = 0,01). Nežádoucí účinky odpovídaly profilu toxicity preparátu u karcinomu prsu, kdy obavy představuje hlavně intersticiální plicní nemoc, resp. pneumonitida (24).

Vzhledem k tomu, že výsledky v populaci asijských nemocných nejsou zcela přenositelné na evropskou populaci, byla iniciována studie DESTINY GASTRIC-02. Tato studie fáze II hodnotila efekt trastuzumab derux-

tecenu v populaci pacientů z Evropy a USA. Zařazováni byli pacienti s Her2 pozitivními nádory GEJ a žaludku, kteří byli předléčeni režimem obsahujícím trastuzumab. Všichni zařazení pacienti museli mít potvrzený Her2 status po progresi na 1. linii léčby před zařazením do studie (toto nebylo nezbytnou podmínkou zařazení ve studii DESTINY GASTRIC-01). Trastuzumab deruxtecan byl podáván ve standardní dávce 6,4 mg/kg každé 3 týdny. Studie neměla kontrolní rameno. Zařazeno bylo 79 pacientů a primárním cílem studie byla ORR. I v neasijské populaci byl pozorován jednoznačný benefit trastuzumab deruxtecenu s ORR 42 %, včetně 5 % kompletních remisí. V rámci dalších reportovaných výsledcích byl mPFS 5,6 měsíce a mOS 12,1 měsíce. I v této studii byla reportována známá plicní toxicita trastuzumab deruxtecenu (25). V současnosti probíhá studie fáze III, DESTINY GASTRIC-04, která u pacientů s Her2 pozitivním onemocněním a progresí na režimu obsahujícím trastuzumab randomizuje pacienty v poměru 1:1 k trastuzumab deruxtecenu vs. kombinaci paclitaxel plus ramucirumab (26). Studie by tak měla dát definitivní odpověď na postavení trastuzumab deruxtecenu ve druhé linii Her2 pozitivního metastatického onemocnění vůči aktivní kontrole.

Závěr

Her2 pozitivní karcinom žaludku představuje onemocnění, kde jsme na rozdíl od nádorů prsu čekali na další průlomovou studii více než jednu dekádu od publikování výsledků studie ToGA v roce 2010. Teprve v roce 2021 byly publikovány pozitivní výsledky studie KEYNOTE 811, které tak definovaly nový standard léčby Her2 pozitivního onemocnění (za předpokladu splnění současné podmínky PD-L1 CPS > 1). Naštěstí až 80 % pacientů s nádory žaludku je PD-L1 CPS > 1. Jedním z důvodů dlouhého čekání na pozitivní studii je do značné míry i heterogenita Her2 exprese u nádorů žaludku a nedostatečný efekt klasické anti-Her2 terapie. Naše lepší poznání vztahu mezi nádorovými buňkami, stromatem a imunokompetentními buňkami vedlo k volbě kombinovaných režimů, které jsou schopny tuto překážku překonat. Průlomové změny v léčbě vyšších linií tohoto onemocnění vidíme v podobě trastuzumab derux-

tecany, jenž našel své další uplatnění této oblasti. Vzhledem k tomu, že druhá a vyšší linie metastatického karcinomu žaludku je

historicky spojena s neúspěchy, jsou výsledky studií DESTINY GASTRIC-01 a 02 zvláště povzbudivé. Lze doufat, že budoucnost terapie

Her2 pozitivního metastatického karcinomu žaludku bude kopírovat nadějný vývoj léčby takto alterovaných nádorů prsu.

LITERATURA

1. Ferlay J, Ervik M, Colombet M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>. Published 2022. Accessed May 19, 2024.
2. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*. 2017;541(7636):169-175. doi: 10.1038/nature20805. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28052061; PMCID: PMC5651175.
3. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-209. doi: 10.1038/nature13480. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25079317; PMCID: PMC4170219.
4. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):476-484. doi: 10.1007/s10120-014-0402-y. Epub 2014 Jul 20. PMID: 25038874; PMCID: PMC4511072.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 1:S3-8. doi: 10.1093/annonc/12.suppl_1.s3. PMID: 11521719.
9. Janjigian YY, Sanchez-Vega F, Jonsson P, et al. Genetic Predictors of Response to Systemic Therapy in Esophagogastric Cancer. *Cancer Discov*. 2018;8(1):49-58. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0787. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29122777; PMCID: PMC5813492.
10. Nakamura Y, Kawazoe A, Lordick F, et al. Biomarker-targeted therapies for advanced-stage gastric and gastro-oesophageal junction cancers: an emerging paradigm. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(8):473-487. doi: 10.1038/s41571-021-00492-2. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33790428.
11. Lumish MA, Maron SB, Paroder V, et al. Noninvasive Assessment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Esophagogastric Cancer Using ⁸⁹Zr-Trastuzumab PET: A Pilot Study. *J Nucl Med*. 2023;64(5):724-730. doi: 10.2967/jnuclmed.122.264470. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36418168; PMCID: PMC10152123.
12. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Epub 2010 Aug 19. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9749):1302. PMID: 20728210.
13. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 2008;52(7):797-805. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18422971.
14. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGIC-A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):443-451. doi: 10.1200/JCO.2015.62.6598. Epub 2015 Nov 30. PMID: 26628478.
15. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1372-1384. doi: 10.1016/S1473-0445(18)30481-9. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30217672.
16. Chaganty BKR, Qiu S, Gest A, et al. Trastuzumab upregulates PD-L1 as a potential mechanism of trastuzumab resistance through engagement of immune effector cells and stimulation of IFN γ secretion. *Cancer Lett*. 2018;430:47-56. doi: 10.1016/j.canlet.2018.05.009. Epub 2018 May 8. PMID: 29746929; PMCID: PMC6004098.
17. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*. 2021;600(7890):727-730. doi: 10.1038/s41586-021-04161-3. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34912120; PMCID: PMC8959470.
18. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10418):2197-2208. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02033-0. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37871604.
19. Merck Announces Phase 3 KEYNOTE-811 Trial Met Dual Primary Endpoint of Overall Survival (OS) as First-Line Treatment in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online; cit. 2024-06-08]. Available from: <https://www.merck.com/news/merck-announces-phase-3-keynote-811-trial-met-dual-primary-endpoint-of-overall-survival-os-as-first-line-treatment-in-patients-with-her2-positive-advanced-gastric-or-gastroesophageal-junction-gej/>.
20. Satoh T, Xu RH, Chug HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol*. 2014;32(19):2039-2049. doi: 10.1200/JCO.2013.53.6136. Epub 2014 May 27. PMID: 24868024.
21. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):640-653. doi: 10.1016/S1473-0445(17)30111-0. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28343975.
22. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG712G (T-ACT Study). *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1919-1927. doi: 10.1200/JCO.19.03077. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32208960.
23. Haffner I, Schierle K, Raimúndez E, et al. HER2 Expression, Test Deviations, and Their Impact on Survival in Metastatic Gastric Cancer: Results From the Prospective Multicenter VARIANZ Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1468-1478. doi: 10.1200/JCO.20.02761. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33764808; PMCID: PMC8099392.
24. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Epub 2020 May 29. PMID: 32469182.
25. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023;24(7):744-756. doi: 10.1016/S1473-0445(23)00215-2. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37329891.
26. Shitara K, Barlasak F, Franke F, et al. P-159 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive gastric cancer (GC) or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma who have progressed on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric04): A randomized phase 3 study. *Annals of Oncology*. 2022;33:S306-S307. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.249>.

Onkologie
www.onkologiecs.cz



Nové cíle v léčbě karcinomu žaludku

Marián Liberko^{1,2}, Renata Soumarová^{1,2}

¹Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Karcinom žaludku je heterogenní onemocnění, jednak co do frekvence výskytu v jednotlivých regionech, tak i s ohledem na frekvenci specifických molekulárních alterací, které jsou potenciálně targetabilní. Kromě standardně přijímaných, klasických prediktivních a prognostických biomarkerů (Her2, MMR, resp. MSI, PD-L1 CPS), které je nutno znát před zahájením terapie, se objevují nové, které mají potenciál významným způsobem ovlivnit naše léčebné algoritmy a v konečném důsledku i prognózu pacientů. Cílem tohoto článku je podat přehled nových možných terapeutických cílů (CLDN 18.2, FGFR2b) v léčbě tohoto onemocnění, které na základě pozitivních výsledků recentních studií mohou být v blízké budoucnosti uvedeny do běžné klinické praxe.

Klíčová slova: metastatický karcinom žaludku, FGFR2b, CLDN 18.2, imunoterapie.

New targets in gastric cancer

Gastric cancer is a heterogeneous disease, both in terms of the frequency of occurrence in individual regions and the frequency of specific molecular alterations that are potentially targetable. In addition to the standard accepted, classical predictive and prognostic biomarkers (Her2, MMR or MSI, PD-L1 CPS) that need to be known prior to therapy, new ones are emerging that have the potential to significantly impact our treatment algorithms and ultimately patient prognosis. The aim of this article is to provide an overview of new potential therapeutic targets (CLDN 18.2, FGFR2b) in the treatment of this disease that, based on the positive results of recent studies, may be introduced into routine clinical practice in the near future.

Key words: metastatic gastric cancer, FGFR2b, CLDN 18.2, immunotherapy.

Úvod

Karcinom žaludku se globálně řadí mezi onemocnění s vysokou incidencí, kdy je ročně diagnostikováno přibližně 1 milion nemocných a přes 750 000 nemocných ročně na tuto nemoc umírá (1). Jedná se o onemocnění s rozdílnou incidencí v závislosti od regionu, kdy je nejvyšší incidence onemocnění pozorována ve východní Asii, východní Evropě a Jižní Americe. V západní Evropě a Severní Americe je patrný trend v poklesu incidence tohoto onemocnění. Nicméně v těchto regionech dochází k růstu incidence nádorů gastroesophageální junkce (GEJ) (2). Onemocnění je přibližně 2× častější u mužů. Významným rizikovým faktorem jsou dietní vlivy, nadměr-

ný příjem alkoholu, infekce *H. pylori*, případně gastroesophageální reflux v případě nádorů GEJ (3).

Karcinom žaludku je onemocnění, kde je vzhledem k nespecifickým projevům časných stadií převážná část nemocných diagnostikována v lokoregionálně pokročilém a/nebo metastatickém onemocnění. Možnosti léčby se odvíjí od řady vstupných proměnných. V případě časných stadií onemocnění jsou možnosti léčby i endoskopické výkony, zatímco v případě lokoregionálně pokročilých stadií je standardem onkologická terapie (neoadjuvantní, perioperační) s následným chirurgickým výkonem. Pacienti diagnostikováni v metastatickém stadiu jsou léčeni systé-

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(4):254-258

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.052>

Článek přijat redakcí: 17. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 27. 7. 2024

MUDr. Marián Liberko

marian.liberko@fnkv.cz

movou terapií indikovanou na základě znalostí prognostických a prediktivních markerů (Her2, MMR, resp. MSI, PD-L1 CPS) (4).

Karcinom žaludku je heterogenní onemocnění, které lze rozdělit do subtypů dle anatomické lokalizace, histologie, molekulárních charakteristik a genomiky (5). Z molekulárního hlediska lze nádory žaludku rozdělit do 4 podskupin: EBV pozitivní (5 %), mikrosatelitně instabilní (MSI-H) (5 %), genomicky stabilní (GS) (20 %) a chromozomálně instabilní (CIN) (70 %) (5).

Naše prohlubující se poznatky o biologii nádorových onemocnění vedly k identifikaci nových potenciálních cílů v léčbě tohoto onemocnění. Aktuálně máme nejrobustnější data k léčbě nádorů žaludku s pozitivitou CLDN 18.2 a FGFR2b. Současně se objevují i nové možnosti imunoterapie v populaci MSI-H nádorů, či nové kombinace imunoterapeutik.

FGFR2b pozitivní metastatický karcinom žaludku

FGFR amplifikace jsou přítomné u přibližně 5 % nádorů GEJ a žaludku a jejich výskyt je častěji pozorován u GS a CIN subtypu a jsou spojovány s horší prognózou (6). V současnosti je k dispozici několik specifických tyrozinkinázových inhibitorů FGFR (pemigatinib, futibatinib, infigratinib, RLY-4008), které jsou testovány v populaci pacientů s nádory s FGFR amplifikací, fúzí.

Specificky u pacientů s nádory žaludku byl testován AZD4547, selektivní FGFR-1, 2, 3 inhibitor, který vykazoval slibnou aktivitu v preklinických studiích. V rámci studie SHINE, byl tento preparát testován ve 2. linii léčby v populaci pacientů s FGFR2 amplifikací detekovanou pomocí FISH. Pacienti byli léčeni AZD4547 v dávce 80 mg 2× denně per os (režim 2 týdny léčba/1 týden volno) vs. paclitaxel 80 mg i.v. D1, D8, D15, každé 4 týdny. Primárním cílem studie byl mPFS. Celkem bylo randomizováno 71 pacientů. Pozitivní signály z preklinických studií nebyly v této studii pozorovány, pacienti v experimentálním rameni měli mPFS 1,8 měsíce vs. 3,5 měsíce u pacientů v kontrolním rameni. Jedním z důvodů negativních výsledků této studie byla vysoká míra heterogenity FGFR2 amplifikace v rámci nádoru a současně nízká konkordance mezi FGFR2 amplifikací a FGFR2 expresí (7).

Selhání tohoto přístupu vedlo ke snahám hledat jiné cesty k cílení na tuto klinicky významnou alteraci. Předmětem zájmu se stala FGFR2b sestřihová varianta, která je často nadměrně exprimována u pacientů s FGFR2 amplifikovaným karcinomem GEJ a žaludku. První signál o efektivitě blokády nadměrně exprimovaného FGFR2b bemarituzumabem je ze studie fáze I, kde byla i identifikována doporučená dávka bemarituzumabu (15 mg/kg každé 2 týdny) (8). Bemarituzumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1, která se váže na extracelulární doménu FGFR2b, inhibuje aktivaci FGFR2b, a současně vykazuje přítomnost na protilátce závislé buněčné cytotoxicity (ADCC) (9). Tato studie ukázala zajímavou klinickou aktivitu u pacientů s nádory žaludku a vyčerpanými léčebnými možnostmi, kdy u 28 pacientů s vysokou FGFR2b expresí (všichni měli současně přítomnou FGFR2 amplifikaci pomocí FISH) byl ORR 17,9 % a DCR 64,3 % (8).

FIGHT

Tyto pozitivní signály vedly k iniciaci studie fáze II, FIGHT, kde byl bemarituzumab testován v kombinaci s mFOLFOX6 vs. chemoterapii samotné v populaci pacientů s FGFR2b pozitivním pokročilým, metastatickým karcinomem GEJ a žaludku (10). Do studie FIGHT byli zařazováni pacienti s FGFR2b nadměrnou expresí, dle IHC 2+ a 3+ bez ohledu na počet pozitivních buněk. Vzhledem k tomu, že v rámci prescreeningu byla hodnocena exprese FGFR2b na nádorových buňkách, víme, že přibližně až 30 % Her2 negativních pacientů má overexpresi FGFR2b proteinu. Jedná se tak o poměrně velkou populaci pacientů, která může mít potenciální benefit z bemarituzumabu. V rámci studie FIGHT bylo celkem 910 pacientů zařazeno do prescreeningu a 155 bylo randomizováno v poměru 1:1 k mFOLFOX6 + bemarituzumab vs. mFOLFOX6 samotný. V době primární analýzy, při mediánu sledování 10,9 měsíce, byl mPFS 9,5 měsíce v rameni s bemarituzumabem a 7,4 měsíce v rameni s placebem (HR 0,68, $p = 0,073$). V době primární analýzy mOS v experimentálním rameni nebyl dosažen a byl 12,9 měsíce v rameni s placebem (HR 0,58, $p = 0,027$). Při delším sledování (medián 12,5 měsíce)

byl mOS 19,2 měsíce vs. 13,5 měsíce ve prospěch ramene s bemarituzumabem (HR 0,60). Pacienti v experimentálním rameni měli vyšší ORR 47 % vs. 33 %. S ohledem na toxicitu byla v experimentálním rameni častější oční toxicita (poškození rohovky: 24 % vs. 0 %) a stomatitida (9 % vs. 1 %). Ukazuje se, že oční toxicita je typickým nežádoucím projevem léčby bemarituzumabem, kdy jakákoliv oční, rohovková toxicita byla pozorována u 67 % pacientů s bemarituzumabem vs. 10 % pacientů v rameni s placebem. Grade 3 oční, rohovková toxicita byla pozorována u 24 % pacientů. I když bemarituzumab neprokázal statisticky signifikantní prodloužení v parametru mPFS, předem plánovaná explorativní analýza dle míry nadměrné exprese FGFR2b ukázala slibné výsledky. Konkrétně pacienti s pozitivitou FGFR2b 2+ a 3+ dle IHC u > 10 % buněk měli významně vyšší benefit z bemarituzumabu v parametru mPFS (14,1 měsíce vs. 7,3 měsíce, HR 0,44) i mOS (nedosaženo vs. 11,1 měsíce, HR 0,41) (10). Pro další studie s bemarituzumabem je důležité i zjištění, že efekt bemarituzumabu závisí na přítomnosti nadměrné exprese FGFR2b, a ne na FGFR2 amplifikaci, a tak selekce vhodných pacientů může probíhat dle IHC stanovení nadměrné exprese.

Na WCGIC 2023 byly prezentovány aktualizované výsledky studie FIGHT s minimální dobou sledování 24 měsíců. I při delší době sledování se potvrdila významná aktivita kombinace mFOLFOX6 + bemarituzumab v selektované populaci FGFR2b 2+, 3+ > 10 % buněk, kde mPFS byl 14,0 vs. 7,3 měsíce, HR 0,43. V identické populaci byl pozorován i benefit v parametru mOS ve prospěch experimentálního ramene (24,7 měsíce vs. 11,1 měsíce, HR 0,52). Profil nežádoucích účinků byl ve shodě s daty prezentovanými v primární analýze studie a ukazuje na nutnost řádné profylaxe potenciální oční toxicity bemarituzumabu (11).

Výsledky studie FIGHT vedly k iniciaci studií fáze III, FORTITUDE-101 (mFOLFOX6 + bemarituzumab vs. mFOLFOX6 + placebo) (12) a FORTITUDE-102 (mFOLFOX6 + bemarituzumab + nivolumab vs. mFOLFOX6 + placebo + nivolumab) (13) již pouze pro selektovanou populaci pacientů s expresí FGFR2b 2+, 3+ > 10 % buněk.

CLDN 18.2 pozitivní metastatický karcinom žaludku

Claudin 18.2 (CLDN 18.2) je součástí intracelulárních spojů (tzv. tight junctions), který je u nemaligních tkání výhradně exprimován v buňkách žaludeční sliznice. Jeho exprese se ale zvyšuje i řady malignit, typicky u malignit vycházejících z oblasti GEJ a žaludku, kde je to zejména v případě difuzního adenokarcinomu žaludku (14, 15). Během maligní transformace buňky dochází ke ztrátě buněčné polaritě a CLDN 18.2 tak může být exponován i na povrchu nádorových buněk GEJ a žaludku. Tato změna polaritě a „obnažení“ CLDN 18.2 na povrchu buněk, tak z CLDN 18.2 činí slibný cíl pro monoklonální protilátky. Vůbec první monoklonální protilátkou proti CLDN 18.2 je zolbetuximab, IgG1 protilátka, která vazbou na CLDN 18.2 indikuje apoptózu nádorových buněk prostřednictvím ADCC a na komplexu závislé cytotoxicity (CDC).

MONO

První studií, která hodnotila zolbetuximab v populaci pacientů s metastatickými nádory GEJ a žaludku, byla studie MONO (16). V rámci této studie fáze II, byli pacienti s refrakterním onemocnění léčeni monoterapií zolbetuximabem. Do studie byli zařazováni pacienti s expresí CLDN 18.2 2+, 3+ dle IHC > 50 % buněk. Zolbetuximab byl podáván v 3 různých dávkách (1 300 mg/m², 2 600 mg/m² a 3 600 mg/m² každých 14 dní. Bylo zařazeno celkem 54 pacientů a výsledky protinádorové odpovědi jsou k dispozici pro 43 pacientů, u kterých byla pozorována parciální odpověď v 9 % a stabilizace onemocnění u 14 %. V selektované podskupině pacientů s expresí CLDN 18.2 2+, 3+ > 75 % buněk dle IHC byl benefit zolbetuximabu větší, kdy ORR byl 14 %. Z nežádoucích účinků dominovala nauzea a zvracení jako typický nežádoucí účinek zolbetuximabu (16).

FAST

Vzhledem k slibným signálům efektivity monoterapie zolbetuximabem byly následně iniciovány další studie, mající za cíl testovat tuto molekulu v kombinaci s chemoterapií. Studie fáze II, FAST, randomizovala nepředléčené pacienty s metastatickým karcinomem GEJ a žaludku k chemoterapii samotné (EOX) vs. chemoterapie plus zolbetuximab

(800 mg/m² nasycovací dávka, 600 mg/m² udržovací dávka každé 3 týdny (17). Podmínkou zařazení do studie byla exprese CLDN 18.2 2+, 3+ > 40 % buněk. V celkové populaci byl prokázán statisticky signifikantní benefit kombinace jak v parametru mPFS (7,5 měsíce vs. 5,3 měsíce, HR 0,44, p < 0,0005), tak i mOS (13,0 měsíce vs. 8,3 měsíce, HR 0,55, p < 0,0005). Benefit kombinace byl ještě výraznější v populaci CLDN 18.2 2+, 3+ > 70 % buněk, kde bylo HR 0,38, p < 0,0005 pro mPFS. Kombinace byla spojena i s lepším ORR (39 % vs. 25 %). I zde byla nejčastějším nežádoucím účinkem kombinace nauzea a zvracení (17).

Na základě výsledků studií MONO a FAST, které prokázaly větší benefit přidání zolbetuximabu v populaci pacientů s CLDN 18.2 2+, 3+ > 75 % buněk, byli do dalších studií zařazováni pouze tito pacienti. Definitivní potvrzení CLDN 18.2 jako nového prediktivního markeru u nádorů žaludku přinesly studie fáze III, SPOTLIGHT (18) a GLOW (19), jejichž výsledky byly paralelně publikovány v roce 2023.

SPOTLIGHT

Studie SPOTLIGHT randomizovala 565 nepředléčených pacientů s nádory GEJ a žaludku s expresí CLDN 18.2 2+, 3+ > 75 % buněk v poměru 1 : 1 k mFOLFOX6 plus zolbetuximab vs. mFOLFOX6 plus placebo. Studie splnila primární cíl, kdy došlo k prodloužení mPFS ve prospěch experimentálního ramene (10,61 měsíce vs. 8,67 měsíce, HR 0,75, p = 0,0066). 24měsíční PFS byl 24 % vs. 15 % ve prospěch experimentálního ramene. Současně experimentální rameno bylo spojeno se zlepšením i v parametru mOS (18,23 měsíce vs. 15,54 měsíce, HR 0,75, p = 0,0053). Navíc více pacientů v experimentálním rameni přežilo 24 měsíců (39 % vs. 28 %) a 36 měsíců (21 % vs. 9 %) od zařazení do studie. Zajímavým zjištěním je, že nebyl pozorován rozdíl v ORR mezi rameny (48 % vs. 48 %). Výskyt nežádoucích účinků (nauzea, zvracení) odpovídal předchozím studiím, nicméně dominoval v prvních dvou cyklech a následně byl patrný trend ke ústupu symptomů.

GLOW

Studie GLOW (19) je analogická studii SPOTLIGHT. I v této studii byl zolbetuximab v populaci nepředléčených pacientů s me-

tastickým karcinomem GEJ a žaludku s expresí CLDN 18.2. 2+, 3+ > 75 % testován v kombinaci s chemoterapií (XELOX) vs. chemoterapií samotnou. Celkem bylo randomizováno 505 pacientů v poměru 1 : 1. Ve shodě s výsledky studie SPOTLIGHT byl i zde reportován splněný primární cíl studie mPFS ve prospěch experimentálního ramene (8,21 měsíce vs. 6,80 měsíce, HR 0,687, p = 0,0007). 24měsíční PFS byl 14 % vs. 7 %. Studie GLOW splnila i sekundární cíl, mOS (14,39 měsíce vs. 12,16 měsíce, HR 0,771, p = 0,0118) a 24měsíční OS byl 29 % vs. 17 %. I ve studii GLOW nebyl pozorován rozdíl mezi rameny v parametru ORR (42,5 % vs. 40,3 %). Profil toxicity odpovídal již známým charakteristikám zolbetuximabu.

Robustní výsledky studií SPOTLIGHT a GLOW jsou signálem, že máme k dispozici novou, účinnou léčbu pro selektovanou populaci pacientů. Částečně rozdílné výsledky těchto dvou studií nelze přímo srovnávat vzhledem k odlišnostem v zařazených pacientech zejména s ohledem na region původu, čímž je vysvětlováno i lepší než očekávané přežívání pacientů v rameni s placebem ve studii SPOTLIGHT (zařazeno více pacientů z Japonska). Na druhou stranu prakticky identické výsledky stran ORR ve studiích SPOTLIGHT a GLOW mezi rameny svědčí pro skutečnost, že přidání zolbetuximabu vede spíše než k větší redukci nádorové masy k stabilizaci onemocnění. Na druhou stranu, zajímavá část pacientů se může dočkat i déletrvajícího přežití. Jedním z důvodů, proč přidání zolbetuximabu nevede ke zvýšení ORR může být i skutečnost, že CLDN 18.2 nemá kinázovou aktivitu, neovlivňuje přežívání, proliferaci, migraci, angiogenezi nádorových buněk a slouží spíše jako „molekulární značka“ pro zolbetuximab, který po navázání aktivuje ADCC a CDC, které jako efektorové mechanismy imunitního systému vedou k déletrvající kontrole onemocnění.

MSI-H metastatický karcinom žaludku

Dle TCGA představuje MSI-H karcinom žaludku přibližně 5 % všech nádorů (5). Vzhledem k relativní vzácnosti výskytu MSI-H metastatického karcinomu žaludku máme informace o benefitu imunoterapie v této populaci spíše z podskupinových analýz řady studií, kde se jedná zpravidla o malé počty pacientů a výsledky jsou tak spíše informativní.

KEYNOTE-062

Konkrétně studie KEYNOTE-062 randomizovala 763 pacientů s nádory GEJ a žaludku a PD-L1 CPS > 1 v poměru 1:1:1 k pembrolizumabu, pembrolizumabu + chemoterapii (cisplatina + 5-fluorouracil nebo capecitabine) a placebo + chemoterapii. Studie prokázala, že pembrolizumab samotný byl non-inferiorní k chemoterapii, současně ale nebyl superiorní a v podskupině s PD-L1 CPS > 10 vedl k numericky delšímu přežívání (tento rozdíl ale nebyl statisticky testován). Kde ale byl jednoznačný benefit pembrolizumabu prokázán, byla explorativní analýza populace MSI-H pacientů (HR 0,29 pro OS), jednalo se ale o populaci pouze 14 pacientů. Podobný benefit v populaci MSI-H na malém počtu pacientů (n = 17) byl pozorován i v případě kombinace pembrolizumab + chemoterapie (HR 0,37 pro OS) (20, 21).

Checkmate 649

Podobně, největší benefit z kombinace chemoterapie s nivolumabem v rámci studie CheckMate 649 měli pacienti s MSI-H nádory (n = 23), kdy mOS byl 38,7 měsíce vs. 12,3 měsíce, HR 0,34 ve prospěch kombinace chemoterapie s imunoterapií (22). Benefit v MSI-H populaci (n = 11) byl ještě větší v rameni nivolumab plus ipilimumab studie, kde bylo HR 0,28 pro mOS a současně vyšší ORR (70 % vs. 57 %) (23).

LITERATURA

1. Ferlay J, Ervik M, Colombet M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>. Published 2022. Accessed May 19, 2024.
2. GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):42–54. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30328-0. Epub 2019 Oct 21. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):e2. PMID: 31648970; PMCID: PMC7033564.
3. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, et al. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut*. 2015;64(12):1881–1888. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308915. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25748648.
4. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1005–1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–209. doi: 10.1038/nature13480. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25079317; PMCID: PMC4170219.
6. Jung EJ, Jung EJ, Min SY, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 gene amplification status and its clinicopatho-

KEYNOTE-061

Studie KEYNOTE-061 neprokázala benefit pembrolizumabu vs. paclitaxelu v rámci 2. linie léčby metastatického onemocnění v celkové populaci. Nicméně i zde byl signál benefitu pro malou podskupinu MSI-H pacientů (HR 0,42 pro OS) (24).

Benefit pembrolizumabu v populaci MSI-H nádorů žaludku byl prokázán i post hoc analýze studií KEYNOTE-059, KEYNOTE-061 a KEYNOTE-062 (25). Tyto výsledky, společně s daty ze studie KEYNOTE-158 (ORR 45,8 %, mPFS 11 měsíců, mOS a medián doby trvání odpovědi nedosažen) potvrzují benefit pembrolizumabu v této populaci (26) a jsou reflektovány v současných ESMO guidelines (27).

NO LIMIT

V rámci ESMO 2023 byly prezentovány první výsledky studie fáze II, NO LIMIT. Jedná se o první prospektivní studii, která byla zaměřena výhradně na populaci MSI-H nádorů GEJ a žaludku. Studie hodnotila efekt kombinace nivolumabu (240 mg každé 2 týdny) a ipilimumabu (1 mg/kg každých 6 týdnů) v první linii léčby v MSI-H onemocnění. Screenováno bylo celkem 935 pacientů a zařazeno do studie jich bylo 29, dominovali pacienti s nádory žaludku (96,6 %). Primární cíl studie, ORR, byl splněn, když kombinace vedla k ORR 62,1 % včetně

10,3 % kompletních remisí. Reportovaný mPFS byl 13,8 měsíce (12měsíční PFS byl 73 %) a mOS nebyl dosažen (12měsíční OS byl 80 %) (28).

Z výše uvedeného je zjevné, že i v populaci MSI-H nádorů GEJ a žaludku má imunoterapie robustní data a měla by být léčbou volby u těchto pacientů v případě nepřítomnosti kontraindikací.

Závěr

Karcinom žaludku je další onkologickou diagnózou, kde přístup one-size-fits-all je již delší dobu minulostí. Naším již dlouhodobým standardem při rozhodování o léčbě metastatického onemocnění je stanovení exprese/amplifikace Her2. S rozvojem imunoterapie a jejím průnikem do léčby prakticky všech malignit jsou dalšími prediktivními markery, které je potřeba stanovit před zahájením terapie, exprese MMR, resp. MSI, exprese PD-L1 CPS. Díky pokrokům v chápání nádorové biologie a identifikaci nových potenciálních targetabilních cílů se počet prediktivních markerů pro léčbu nádorů žaludku rozrůstá. Vzhledem k jednoznačným výsledkům velkých randomizovaných studií, které vedly ke zlepšení onkologických výsledků v této populaci nemocných, bychom tak měli v blízké budoucnosti kromě dnes již klasických prediktorů začít vyžadovat i vyšetření exprese FGFR2b a CLDN 18.2

9. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36244398.
11. Wainberg Z, Kang Y, Lee K, et al. Bemarituzumab for treatment of previously untreated advanced and/or metastatic gastric and gastroesophageal cancer: Final analysis of a randomized phase 2 trial (FIGHT). *Ann Oncol* 2023;34(Suppl1):S166. doi:10.1016/j.annonc.2023.04.483.
12. Smyth EC, Chao J, Muro K, et al. Trial in progress: Phase 3 study of bemarituzumab + mFOLFOX6 versus placebo + mFOLFOX6 in previously untreated advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer with FGFR2b overexpression (FORTITUDE-101). *JCO*. 2022;40:TPS4164-TPS4164. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS4164.
13. Wainberg ZA, Van Cutsem E, Moehler MH, et al. Trial in progress: Phase 1b/3 study of bemarituzumab + mFOLFOX6 + nivolumab versus mFOLFOX6 + nivolumab in previously untreated advanced gastric and gastroesophageal junction (GEJ) cancer with FGFR2b overexpression (FORTITUDE-102). *JCO*. 2022;40:TPS4165-TPS4165. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS4165.
14. Niimi T, Nagashima K, Ward JM, et al. claudin-18, a novel downstream target gene for the T/EBP/NKX2.1 homeodomain transcription factor, encodes lung- and stomach-specific isoforms through alternative splicing. *Mol Cell Biol*. 2001;21(21):7380–7390. doi: 10.1128/MCB.21.21.7380-7390.2001. PMID: 11585919; PMCID: PMC99911.
- logic significance in gastric carcinoma. *Hum Pathol*. 2012;43(10):1559–1566. doi: 10.1016/j.humpath.2011.12.002. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22440694.
7. Van Cutsem E, Bang YJ, Mansoor W, et al. A randomized, open-label study of the efficacy and safety of AZD4547 monotherapy versus paclitaxel for the treatment of advanced gastric adenocarcinoma with FGFR2 polysomy or gene amplification. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1316–1324. doi: 10.1093/annonc/mdx107. PMID: 29177434.
8. Catenacci DVT, Rasco D, Lee J, et al. Phase I Escalation and Expansion Study of Bemarituzumab (FPA144) in Patients With Advanced Solid Tumors and FGFR2b-Selected Gastroesophageal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(21):2418–2426. doi: 10.1200/JCO.19.01834. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167861; PMCID: PMC7367551.
9. Xiang H, Chan AG, Ahene A, et al. Preclinical characterization of bemarituzumab, an anti-FGFR2b antibody for the treatment of cancer. *MAbs*. 2021;13(1):1981202. doi: 10.1080/19420862.2021.1981202. PMID: 34719330; PMCID: PMC8565817.
10. Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, et al. Bemarituzumab in patients with FGFR2b-selected gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (FIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(11):1430–1440. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00603-

HLAVNÍ TÉMA

NOVÉ CÍLE V LÉČBĚ KARCINOMU ŽALUDKU

15. Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. Clin Cancer Res. 2008;14(23):7624-7634. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1547. PMID: 19047087.

16. Türeci O, Sahin U, Schulze-Bergkamen H, et al. A multicentre, phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: the MONO study. Ann Oncol. 2019;30(9):1487-1495. doi: 10.1093/annonc/mdz199. PMID: 31240302; PMCID: PMC6771222.

17. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. Ann Oncol. 2021;32(5):609-619. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.005. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33610734.

18. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10389):1655-1668. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00620-7. Epub 2023 Apr 15. Erratum in: Lancet. 2023;402(10398):290. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01481-2. Erratum in: Lancet. 2024;403(10421):30. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02762-9. PMID: 37068504.

19. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus

CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. Nat Med. 2023;29(8):2133-2141. doi: 10.1038/s41591-023-02465-7. Epub 2023 Jul 31. PMID: 37524953; PMCID: PMC10427418.

20. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(10):1571-1580. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3370. PMID: 32880601; PMCID: PMC7489405.

21. Wainberg ZA, Shitara K, Van Cutsem E, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy alone for patients with PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Update from the phase 3 KEYNOTE-062 trial. JCO. 2022;40:243-243. doi: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.243.

22. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. J Clin Oncol. 2024 Feb 21;JCO2301601. doi: 10.1200/JCO.23.01601. Epub ahead of print. PMID: 38382001.

23. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. Nature. 2022;603(7903):942-948. doi: 10.1038/s41586-022-04508-4. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35322232; PMCID: PMC8967713.

24. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2018;392(10142):123-133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29880231.

25. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. JAMA Oncol. 2021;7(6):895-902. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0275. PMID: 33792646; PMCID: PMC8017478.

26. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.

27. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.

28. Muro K, Kawakami H, Kadowaki S. NO LIMIT study. Ann Oncol. 2023;43(Supplement 2):S852-S853. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1426.

Dvojitá sleva, dvojitá výhoda!

PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:

20% slevu na kongresy*
pořádané společností SOLEN

* platí pro
kongresy
uvedené
v seznamu →



20% slevu na předplatné časopisu
Onkologie při úhradě do 15. 12. 2024

Tematická suplementa

Přístup do archivu časopisu on-line

**Uhrad'te předplatné (5 čísel/rok)
do 15. 12. 2024 za cenu:**

~~1 350 Kč~~ **1 080 Kč**

Objednávejte

www.onkologiecs.cz
predplatne@solen.cz



Trifluridin/tipiracil ve 4. linii léčby metastatického karcinomu distálního jícnu a kardie

Marián Liberko^{1,2}, Renata Soumarová^{1,2}

¹Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Kazuistika popisuje případ pacienta s metastatickým karcinomem distálního jícnu a kardie, který v rámci metastatického onemocnění byl léčen několika řadami systémové léčby s opakovaným navozením léčebné odpovědi a kontroly onemocnění. V rámci čtvrté linie léčby trifluridin/tipiracilem byla pozorována léčebná odpověď výrazně převyšující odpověď na léčbu v registrační studii TAGS. Efektivní léčba trifluridin/tipiracilem současně nevedla ke zhoršení celkového stavu pacienta a měla minimální vliv na kvalitu života.

Klíčová slova: trifluridin/tipiracil, systémová léčba, metastatický karcinom žaludku.

Trifluridine/tipiracil in the 4th line treatment of metastatic distal esophageal and cardia cancer

This case report describes a patient with metastatic distal esophageal and cardia cancer who was treated with several lines of systemic therapy with repeated response and disease control. In the fourth-line, trifluridine/tipiracil treatment, a treatment response significantly superior to that observed in the TAGS registration study was observed. At the same time, effective trifluridine/tipiracil treatment did not lead to deterioration in the patient's general condition and had minimal impact on quality of life.

Key words: trifluridin/tipiracil, systemic therapy, metastatic gastric cancer.

Úvod

Metastatický karcinom žaludku je v současnosti nevléčitelné onemocnění, kde je cílem paliativní terapie navození kontroly onemocnění a ústup symptomů při současně co nejmenším negativním vlivu na kvalitu života pacientů. V minulosti měli pacienti s nádory žaludku po progresi na první, resp. druhé linii systémové léčby metastatického onemocnění velmi limitované možnosti další terapie.

Změna nastala po publikaci výsledků studie TAGS, která ve ≥ 3. linii léčby hodnotila trifluridin/tipiracil vůči placebu (1). Populace pacientů studie TAGS byla značně předlácená, předchozí dvě linie obdrželo přibližně 37 % pacientů, tři linie přibližně 37 % pacientů, a konečně více než čtyřmi liniemi léčby bylo léčeno přibližně 25 % pacientů. Studie zařadila celkem 507 pacientů v poměru 2:1 k expe-

rimentálnímu rameni (dávkování trifluridin/tipiracilu bylo identické jako v případě mCRC, tj. 35 mg/m² D1–5 a D8–12 v rámci 28denního cyklu) vs. k placebu.

I přes velmi předlácenou populaci pacientů vedla léčba trifluridin/tipiracilem k prodloužení mOS (5,7 měsíce vs. 3,6 měsíce, HR 0,69, p = 0,00029). V absolutních číslech se rozdíl dvou měsíců nemusí zdát významný, ale dle publikovaných výsledků studie existuje část pacientů, kteří mohou mít i déletrvající benefit z terapie. Konkrétně ve studii TAGS byl 12měsíční OS 21 % v experimentálním rameni a 13 % v rameni s placebem. Současně byl ve studii pozorován i statisticky signifikantní benefit v parametru PFS (2,0 měsíce vs. 1,8 měsíce, HR 0,57, p < 0,0001); samozřejmě z klinického pohledu je tento rozdíl zcela zanedbatelný a na prostá většina pacientů progreduje v rámci

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(4):259-261

<https://doi.org/10.36290/oxon.2024.053>

Článek přijat redakcí: 14. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 19. 8. 2024

MUDr. Marián Liberko

marian.liberko@fnkv.cz

prvního re-stagingu. Nicméně i zde existuje populace pacientů, která může zaznamenat delší PFS. Konkrétně ve studii byl 6měsíční PFS 15 % vs. 6 % ve prospěch experimentálního ramene. V současnosti ale nejsou známe prediktory, které by predikovaly déletrvající benefit z trifluridin/tipiracilu u pacientů s metastatickým karcinomem žaludku. Vzhledem k dobré klinické toleranci a oddálení doby do deteriorace klinického stavu pacienta byla doba trvání léčby delší v experimentálním rameni (12,1 týdne vs. 7,1 týdne) a současně doba do zhoršení stavu pacienta na PS > 2 WHO byla ve prospěch trifluridin/tipiracilu (4,3 měsíce vs. 2,3 měsíce, HR 0,69, $p = 0,00053$).

Odpověď na léčbu v populaci předléčených pacientů studie TAGS s poměrně chemo-rezistentním onemocněním byla nízká: ORR byl 4 % vs. 2 % ve prospěch experimentálního ramene. S ohledem na odpověď na terapii dominovala zejména stabilizace onemocnění (CR + PR + SD: 44 % vs. 14 %).

Trifluridin/tipiracil byl i v populaci pacientů s metastatickým karcinomem žaludku dobře tolerován a dominovala jeho známá hematologická toxicita (> G3 neutropenie: 34 % pacientů, > G3 anémie: 19 % pacientů a > G3 leukopenie: 9 % pacientů). Nicméně febrilní neutropenie byla přítomná pouze u 2 % pacientů v experimentálním rameni.

Kazuistika

Pacient, narozen v roce 1952 s anamnézou arteriální hypertenze a diabetes mellitus II. typu na PAD, byl během podzimu roku 2019 cestou spádové gastroenterologie vyšetřován pro dyspepsie horního typu, bez většího váhového úbytku. Při gastroskopii v prosinci 2019 mu byl verifikován adenokarcinom G3 distálního jícnu s infiltrací kardií. Doplněný staging byl bez průkazu vzdálené generalizace a onemocnění bylo hodnoceno jako cT3cN1-2M0.

Vzhledem k dobrému celkovému stavu pacienta byla v únoru 2020 zahájena perioperační chemoterapie režimem FLOT na spádovém onkologickém pracovišti. Pacient absolvoval plánované 4 cykly s průměrnou tolerancí a v dubnu 2020 podstoupil transthorakální resekci jícnu s ezofagogastroanastomózou a lymfadenektomií. V rámci definitivní histologie se jednalo o mucinózní adenokarcinom

G3, ypT3ypN3 (13 pozitivních lymfatických uzlin), skóre regrese dle Mandarda III. Po operaci pacient pokračoval v pooperační části režimu FLOT, kdy pro celkově horší toleranci (astenii, hematologická toxicita, neuropatie G2) absolvoval 3 cykly do července 2020 a následně byl dispenzarizován.

V rámci dispenzárních kontrol byl v březnu 2021 v rámci re-stagingu prokázán relaps onemocnění ve smyslu vícečetné generalizace do lymfatických uzlin a byla mu provedena lymfadenopatie v oblasti v. portae, retroperitonea, levého nadklíčku. Na původním onkologickém pracovišti byla v dubnu 2021 zahájena paliativní chemoterapie režimem FOLFIRI při současně prokázané HER2 negativitě onemocnění. Na terapii FOLFIRI byla popsána stabilizace onemocnění po 3 měsících, ale po 10. cyklu v lednu 2022 následně progresi onemocnění. Jednalo se o velikostní progresi retroperitoneálních lymfatických uzlin při stabilizaci v ostatních metastatických oblastech.

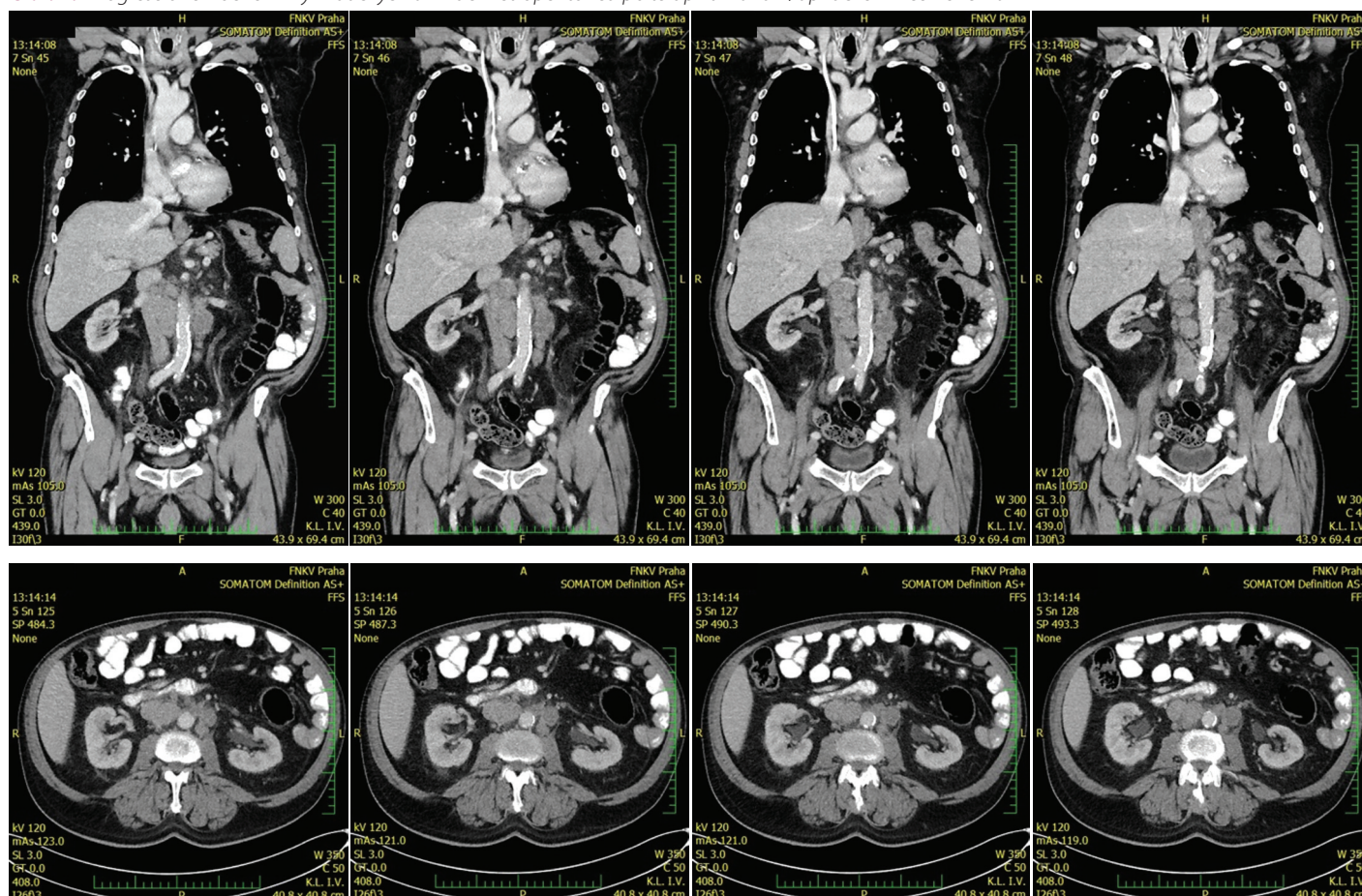
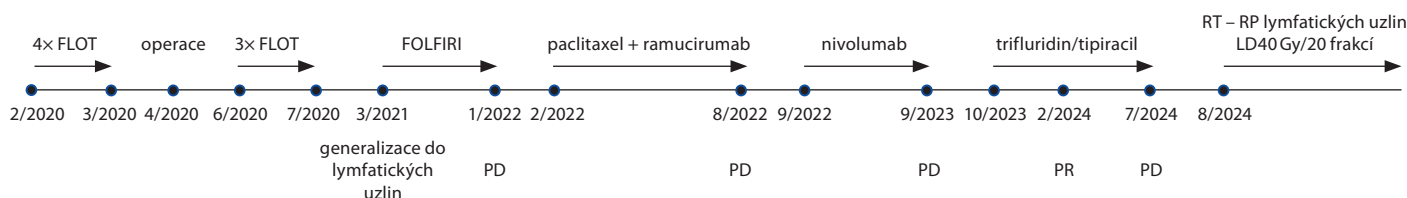
V lednu 2022 byl pacient předán k další terapii na Onkologickou kliniku FNKV. Výkonnostní stav pacienta byl v té době hodnocen jako PS 0 WHO, bez váhového poklesu při absolvované chemoterapii; s reziduální neuropatií G1–2 distálně, s převahou na dolních končetinách. Vedle již známého HER2 statutu bylo doplněno vyšetření exprese MMR proteinů, které bylo bez průkazu ztráty exprese (tj. MSS onemocnění), exprese PD-L1 CPS byla 17.

U pacienta, který byl v rámci metastatického onemocnění již předléčen režimem FOLFIRI, bylo do 2. linie systémové léčby požádáno o úhradu kombinace paclitaxel + ramucirumab. Pacient zahájil léčbu po schválení revizním lékařem v únoru 2022. V rámci prvního re-stagingu po 3 měsících systémové terapie byla popsána významná odpověď na terapii ve smyslu parciální odpovědi zejména v oblasti retroperitoneálních uzlin. Léčba paclitaxelem byla nicméně spojena s opětovným zhoršením již preexistující neuropatie, a proto byl paclitaxel vzhledem k neuropatii G2–3 po 3. cyklu kombinace vysazen a pacient dále pokračoval v monoterapii ramucirumabem další 3 měsíce. V tomto období došlo k mírnému zlepšení stran neuropatie (G2), na druhou stranu ale došlo k významné akceleraci hypertenze s nutností úpravy antihypertenzní medikace (terapie byla eskalována až na kombinaci 5 antihypertenziv).

Další re-staging onemocnění při léčbě ramucirumabem v srpnu 2022 prokázal progresi onemocnění prakticky ve všech původně postižených uzlinových oblastech. Stav pacienta byl nadále hodnocen jako PS 0 WHO.

Při volbě další řady systémové terapie bylo vzhledem k hodnotě PD-L1 CPS 17 rozhodnuto o monoterapii nivolumabem. Po schválení revizním lékařem zahájil pacient tuto léčbu ve 3. linii paliativní systémové léčby v září 2022. Již po 3 měsících terapie byla popsána významná odpověď v postižených uzlinách. Dle iRECIST se jednalo o iPR (-42 % proti baseline). Po 6 měsících imunoterapie nadále přetrvával stav iPR. Po 9 měsících imunoterapie v červenci 2023 byla ale dle re-stagingu popsána iUPD pro novou lézi (16 mm paraaortální uzlinu). Pacient byl klinicky stabilní, asymptomatický a pokračoval v další terapii nivolumabem až do doby konfirmačního CT v září 2023, kde byla pro další progresi velikosti paraaortálních uzlin terapie nivolumabem po 12 měsících ukončena. Celkově byla roční terapie nivolumabem u pacienta velmi dobře tolerována a vedla až k nečekaně dlouhé kontrole onemocnění.

I přes progresi na 3. řadě paliativní systémové terapie byl pacient nadále ve výkonnostním stavu PS 0 WHO s motivací k další terapii. Do 4. řady léčby byl zvolen trifluridin/tipiracil, který pacient opět po schválení terapie revizním lékařem začal užívat v říjnu 2023 v dávce 70 mg 2× denně. Tolerance léčby byla dle slov pacienta v zásadě uspokojivá, nicméně udával nauzeu, anorexii a únavu v době užívání medikace s rychlým návratem k normálu v době bez medikace. Z laboratorní toxicity byla přítomná opakovaně asymptomatická hematologická toxicita. První přezetření po 3 měsících terapie prokázalo slibnou účinnost, kdy došlo k opětovné regresi velikosti postižených lymfatických uzlin, zejména retroperitonea; hodnoceno jako PR (-35 % od baseline). Pacient pokračoval v zavedené terapii trifluridin/tipiracilem až do července 2024, kde byla popsána progresi onemocnění, opět v oblasti lymfatických uzlin: progresi stávajících lymfatických uzlin, nová lymfadenopatie retroperitonea – paket paraaortálně vpravo až retrokaválně velikosti do 32 × 34 mm; progresi uzlin paraaortálně vlevo (16 mm, resp. 19 mm; původně 5 mm) (Obr. 1). Vzhledem k progresi

Obr. 1. Progrese onemocnění v lymfatických uzlinách retroperitonea po terapii trifluridin/tipiracilem v červenci 2024**Obr. 2.** Lonsurf ve 4. linii mGC – vývoj léčby

onemocnění byla po 9 měsících terapie trifluridin/tipiracilem tato léčba ukončena.

I přes další progresi onemocnění byl pacient nadále ve výborném celkovém stavu, PS 0 WHO. S vědomím omezených možností další systémové terapie (a navíc pacient byl na systémové onkologické léčbě prakticky kontinuálně od března 2021) byla u pacienta indikována paliativní radioterapie retroperitoneálních lymfatických uzlin s následnou dispenzarizací a plánovaným přešetřením v budoucnosti.

Závěr

Kazuistika pacienta popisuje případ kontroly metastatického onemocnění trifluridin/tipiracilem podávaným ve 4. linii léčby. Dosažený PFS u pacienta byl 9 měsíců, což je výrazně delší doba než v případě registrační studie TAGS (mPFS 2,0 měsíce), kde navíc byli zařazeni i méně předléčení pacienti s progresí pouze na dvou liniích systémové léčby. Na druhou stranu je potřeba konstatovat, že generalizace pacienta je po celou dobu přítomná pouze

v lymfatických uzlinách, co je jistě prognosticky příznivější lokalita ve srovnání s nejčastější jaterní a peritoneální disseminací. Celkově je pacient s metastatickým onemocněním na terapii již téměř 3,5 roku, léčba je spojena s dlouhodobou kontrolou onemocnění a ze strany pacienta s akceptovatelnou toxicitou. Vzhledem k dalším novým možnostem systémové terapie, které nám umožňují sekvenční terapii, můžeme u části pacientů dosáhnout i dlouhodobou kontrolu onemocnění.

LITERATURA

1. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, pla-

cebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1437-1448. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3. Epub 2018 Oct 21. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018;19(12):e668. doi: 10.1016/

S1470-2045 (18)30843-X. PMID: 30355453.

Využití kontrastních látek při plánovacím CT v radioterapii

Karolína Michaličková¹, Jakub Grepl^{1,2}

¹Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Ústav radiační terapie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Plánovací CT vyšetření je nedílnou součástí procesu plánování radioterapie. Jodové kontrastní látky (JKL) se při CT vyšetření v radiologii používají již několik desetiletí, nicméně dodnes neexistují žádné národní standardy pro radiační onkologii, které by sjednotily, jak a kdy je vhodné tyto kontrastní látky využívat při plánovacím CT.

V průběhu roku 2023 bylo všem radioterapeutickým pracovištím komplexních onkologických center (KOC) po celé České republice rozesláno anonymní dotazníkové šetření s cílem zjistit způsob využívání JKL a úroveň standardizace postupů.

Z dotazníků vyplývá, že JKL se v současnosti využívají především pro vyšetření hlavy a krku. Méně se uplatňují při vyšetření štítné žlázy, plic, jater, slinivky břišní a jícnu. Jiné oblasti se s JKL téměř nevyšetřují.

Z provedeného dotazníkového šetření vyplývá nedostatečné využívání JKL při plánovacím CT vyšetření v jednotlivých KOC. Mezi pracovišti jsou významné rozdíly ve zvyklostech aplikace JKL. Je zřejmé, že by bylo vhodné standardizovat postupy využití JKL při plánovacím CT vyšetření v radioterapii v ČR.

Klíčová slova: kontrastní látky, radioterapie, standardizace léčby.

Use of contrast agent in planning CT scan in radiotherapy

The planning CT scan is an essential part of the radiotherapy planning process. However iodine contrast agent (ICA) for CT scans is well known in radiology, there is a lack of national guidelines for ICA use in radiation oncology. So, there is no standardization of how and when it is appropriate to use ICA in planning CT.

In 2023, an anonymous questionnaire survey was sent to all regional radiation oncology centers in the Czech Republic.

The survey results showed that ICA is used mainly for the head and neck region. It is less commonly used in the region of the thyroid gland, lungs, liver, pancreas, and esophagus.

From the survey, it is evident that there is inadequate utilization of ICA in planning CT scans in individual cancer centers. Moreover, there are differences in their application. It is apparent that there is a lack of standardization of procedures in the area of ICA utilization in planning CT in radiation therapy. The results indicate that there is a need to standardize all procedures related to ICA in planning CT in radiotherapy in the Czech Republic.

Key words: contrast agent, radiotherapy, standard of care.

Úvod

Cílem radioterapeutické léčby je dodat přesnou dávku záření do oblasti tumoru a zároveň minimalizovat dávku okolním zdravým

tkáním. Zakreslování cílových a rizikových struktur se provádí především na CT plánovacích skenech, které zůstávají zlatým standardem zobrazovacích modalit při plánování

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(4):262-265

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.054>

Článek přijat redakcí: 27. 3. 2024

Článek přijat k tisku: 14. 4. 2024

MUDr. Jakub Grepl

jakub.grepl@fnhk.cz

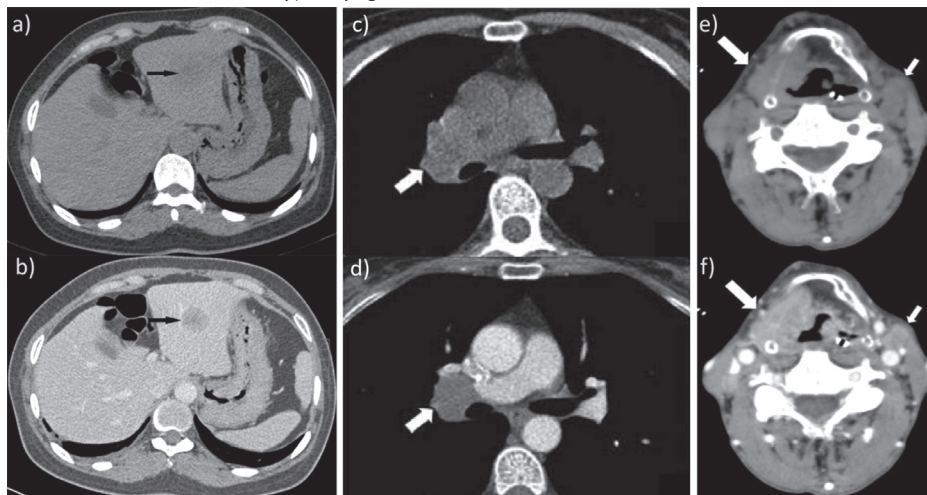
radioterapie díky své schopnosti převádět Hounsfieldovy jednotky na elektronové hustoty. Jedním z omezení CT zobrazování je nižší kontrast měkkých tkání ve srovnání s jinými zobrazovacími modalitami. Suboptimální obrazy poté mohou vést k nejistotám a nekonzistentnostem v zakreslování struktur. Kontrast měkkých tkání lze zvýšit podáním kontrastní látky, což umožňuje lepší identifikaci nádorů a rozpoznání benigních a maligních lézí (1). Podání kontrastní látky může pomoci lékařům rozlišit mezi různými typy tkání a zvyšuje diagnostickou hodnotu CT vyšetření (Obrázek 1). Nevýhodou použití kontrastních látek je změna elektronových denzit v místě kumulace kontrastní látky, což může komplikovat výpočet dávkové distribuce.

Kontrastní látky se v oboru radiologie používají velmi často. Jde o látky, které se aplikují do těla pacienta za účelem zvýšení kontrastu jednotlivých tkání. Lze je rozdělit podle typu kontrastu na izodenzní (voda, metylcelulóza), pozitivní (jodové či baryové) či negativní (vzduch, voda...). Podle způsobu podání je pak lze dále dělit na systémové (intravenózní, intraarteriální či intratekální) nebo intrakavitární, které se podávají do dutin, píštělí, dutých orgánů. Nejčastějším způsobem podání je aplikace do cévního řečiště (5, 7). Při plánovacím CT vyšetření v radioterapii se používají výhradně jodové kontrastní látky (JKL).

Aplikace JKL s sebou však nese riziko nežádoucích účinků. Toto riziko je vyšší u pacientů mladších 15 let či starších než 70 let, diabetiků, kardiaků, astmatiků, alergiků, pacientů s renální insuficiencí a u klinicky nestabilních pacientů. Alergoidní nežádoucí účinky se mohou projevovat od erytému na kůži až po anafylaktický šok se zástavou srdce a oběhu. Mezi toxické nežádoucí účinky patří nevolnost, zvracení, bolesti hlavy, kožní reakce či kontrastní nefropatie. Velmi pozdní a závažnou reakcí je také tyreotoxikóza (5).

Problematikou podávání JKL, premedikací před podáním a kontraindikacemi se zabývá metodický list intravaskulárního podání JKL, který byl publikován v Národních radiologických standardech (NRS) pro radiologii a který byl uveřejněn v příloze 2 ve Věstníku MZ 2/2016 (6). Kontraindikace aplikace JKL lze rozdělit na relativní a absolutní. Mezi relativní kontraindikace lze zařadit: závažné alergické

Obr. 1. Příklad přínosu JKL: a) hepatocelulární karcinom bez JKL a b) s JKL (2), c) metastáza v mediastinu bez JKL a d) s JKL (3), e) nádor hypofaryngu bez JKL a f) s JKL (4)



ké reakce na JKL v anamnéze, polyvalentní alergie, těžká poškození ledvin a jater, výskyt mnohočetných myelomů či léčbu radiojodem před kratší dobou, než jsou dva měsíce. Absolutní kontraindikací aplikace JKL je poté nekorigovaná tyreotoxikóza a nesprávné fungování ledvin, kdy by JKL mohly svým nefrotoxickým účinkem vyvolat u pacienta akutní renální insuficienci (5, 7).

Při detailním studiu NRS pro radiační onkologii (8) lze zjistit, že neobsahují žádnou zmínku či metodický list o využívání JKL, a to i přes skutečnost, že se v některých komplexních onkologických centrech (KOC) po celé ČR lze s jejich užíváním setkat. Cílem výzkumu v rámci tvorby bakalářské práce v oboru radiologická asistence bylo zjistit, zda se v ČR provádí plánovací CT vyšetření v radioterapii za použití JKL, či nikoliv, určit úroveň potřeby standardizace a zda dochází k dostatečnému školení personálu v této oblasti.

Materiály a metody

Pro tento výzkum byl vytvořen anonymní dotazník založený na podobné studii publikované S. Minoguelem (1) v roce 2019, která shrnuje využívání JKL při plánovacím CT vyšetření v Irsku. Pozvánka k vyplnění dotazníku byla poté rozeslána e-mailem vedoucím radiologickým asistentům mezi radioterapeutická pracoviště jednotlivých KOC na území ČR. Účast na průzkumu byla dobrovolná. Seznam všech patnácti KOC zahrnutých do dotazníkového šetření je dostupný na webových stránkách České onkologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně (dostupný na:

<https://tinyurl.com/3vstm7b2>). Celý dotazník je dostupný na: <https://tinyurl.com/yhdjnd7a>.

Výsledky

Celkem na kontaktní e-mail reagovalo jedenáct z patnácti KOC (73,3%), ale pouze pět pracovišť (33,3%) kontrastní látky využívá a mohla tak vyplnit přiložené dotazníkové šetření. Zbýlých šest KOC (66,7%) odpovědělo, že JKL nevyužívají.

Z analýzy dat vyplývá, že z pěti KOC JKL pravidelně využívají pouze dvě pracoviště, další dvě pracoviště JKL využívají nepravidelně a jedno pracoviště využívá JKL pouze ve výjimečných případech (Obrázek 2). Důvodem k nepravidelnému využívání JKL bylo: nedostatečné školení personálu, nevyžadování jejich použití ze strany lékařů či diagnózy a přístrojové vybavení.

Jednotlivá KOC využívají JKL v různém rozsahu. Pokud sečteme udaný přibližný počet všech pacientů jednotlivých KOC a pacientů, u nichž byl využit kontrast, dojdeme k závěru, že JKL se v ČR při plánovacím CT vyšetření používají pouze u 6,7% všech vyšetření, a to pouze na několika pracovištích. Tato vybraná pracoviště poté v další otázce uvedla jednotlivé lokality nádorů, u nichž při plánování JKL využívají (Obrázek 3). Tři z nich uvedla používání JKL u vyšetření hlavy a krku. Dvě z nich poté u vyšetření štítné žlázy, plic, jater, slinivky břišní a jícnu. A pouze jedno uvedlo využití u vyšetření mozku, ledvin, nadledvin a žaludku.

Z dotazníkového šetření dále vyplynulo, že ve třech KOC zavádí kanylu pacientům před aplikací JKL zdravotní sestra a pouze ve dvou

KOC radiologický asistent. Samotnou aplikaci JKL již však ve všech pěti KOC provádí radiologický asistent. Pět KOC uvedlo jako faktory k posouzení rizika spojeného s podáváním JKL následující: alergie na léky, hladina kreatininu, diabetes mellitus, renální insuficience, alergie či záležitosti, které jsou na posouzení lékařem.

Tři KOC provádí před vyšetřením pomocí JKL pravidelnou kontrolu funkce ledvin, za jejíž správné provedení podle dotazníkového šetření je zodpovědný ve čtyřech KOC lékař. K samotnému provedení kontroly funkce ledvin většina KOC používá metodu míry glomerulární filtrace (GFR). Jiné metody mimo GRF v ČR nevyužívají. Zbylé pracoviště nepoužívá žádnou z metod sloužících pro kontrolu funkce ledvin.

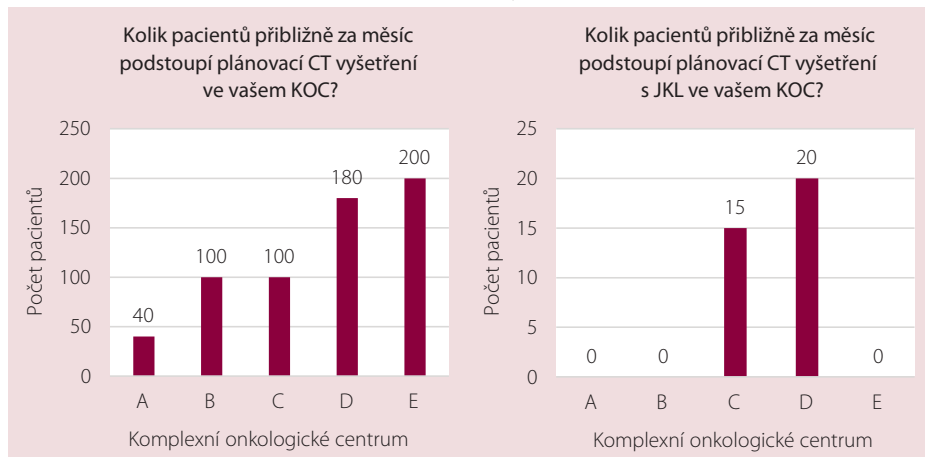
Na otázku: „Podle vašeho názoru, jak často je využití JKL ve vašem KOC opodstatněné a přináší benefit?“ tři zúčastněná KOC odpověděla, že využití JKL je opodstatněno vždy a vždy přináší benefit, jedno KOC uvedlo, že je využití JKL opodstatněno většinou, a jedno KOC, že opodstatněno není.

Z další části dotazníkového šetření vyplývá, že ve třech KOC se nevyužívají již žádné další pokročilejší techniky vyšetření s využitím JKL a ve zbylých dvou KOC se využívá bolus tracking, který umožňuje automatické spuštění vyšetření při určité náplni cév. Metoda saline chaser, kdy dochází k proplachování fyziologickým roztokem během podávání kontrastního media, se v ČR nevyužívá. Pokud u pacienta není možné využít při vyšetření JKL, tři KOC by se uchýlila k registraci nativního CT s diagnostickým CT s JKL, jedno KOC by provedlo registraci s jinými zobrazovacími modalitami, jako je PET/CT, MR či diagnostické CT. A poslední jedno KOC by nevyužilo žádnou z těchto metod.

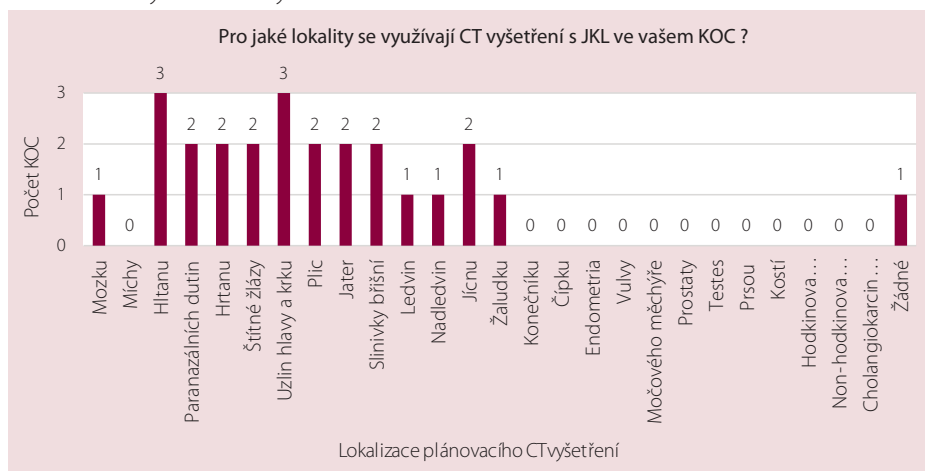
Čtyři z pěti KOC se shodla na nutnosti podepsání informovaného souhlasu pacientem před vyšetřením s použitím JKL. Naprostá většina KOC se také shodla v otázce budoucího vývoje a zlepšení v oblasti využití JKL na jejich pracovišti, kdy pouze jedno pracoviště je pro rozšíření využívání JKL a zbylá pracoviště další rozvoj v této oblasti nepokládají za významný.

Místní standardy pro podávání JKL mají zpracovaná pouze tři KOC, ve zbylých dvou tyto standardy chybí. S názorem, že by měly být zavedeny NRS v této oblasti, poté „velmi souhlasí“ tři KOC, „souhlasí“ jedno KOC a „nesouhlasí“ pouze jedno KOC.

Obr. 2. Množství pacientů podstupujících plánovací CT vyšetření



Obr. 3. Lokality s možností využití JKL



Diskuze

Cílem dotazníkového šetření bylo zjistit míru využívání JKL při plánovacím CT vyšetření v RT v ČR, vyhodnotit jejich využívání v jednotlivých KOC a porovnat současnou praxi se stávajícími národními radiologickými standardy pro tuto oblast. Z dat dotazníkového šetření vyplynulo, že v ČR JKL při plánovacím CT vyšetření v klinické praxi využívá pouze 33,3 % ze všech KOC, a to v různém rozsahu. Důvody pro jejich sporadické využívání jsou nedostatečné školení zaměstnanci, nevyžadování jejich využití lékaři či diagnózou. Avšak i přes malé množství KOC, jež JKL využívají, z dotazníku vyplývají určité nesrovnalosti mezi jednotlivými odděleními.

Podobná studie byla již publikována K. Williamsem (9) v roce 2016, jenž se zabýval využitím JKL ve Velké Británii (VB). Jeho práce shrnuje elektronické dotazníkové šetření z 80 center ve VB a k analýze implementace JKL využívá otevřené a uzavřené otázky a dále otázky s Likertovou škálou, stejně jako v naší práci.

Výsledky jsou v článku popsány pomocí popisné statistiky. Prací K. Williamse se inspiroval S. Minogue (1) v roce 2019, který shrnuje využívání JKL při plánovacím CT vyšetření v Irsku. Jeho práce používá obsáhlý elektronický anonymní dotazník, který byl rozeslán do 12 center.

Při porovnání používání JKL při plánovacím CT vyšetření v ČR s využíváním JKL v Irsku a VB lze zjistit, že všechna zkoumaná irská a britská pracoviště používají JKL v klinické praxi, kdežto v ČR se v klinické praxi JKL spíše nevyužívají. Ve VB dokonce JKL při plánovacím CT vyšetření využívá až 98 % ze všech center. Avšak i přes fakt, že v ČR jsou JKL využívány pouze okrajově, vznikají mezi jednotlivými KOC rozdíly v aplikaci, lokalizaci míst vhodných pro využití JKL a hodnocení kritérií pro aplikaci. V ČR se JKL dle našeho šetření používají pouze v 6,7 % ze všech plánovacích CT vyšetření, a to pouze na vybraných pracovištích, kde JKL používají. V Irsku plánovací CT vyšetření za využití JKL tvoří přibližně 35 % ze všech vyšetření a využívá se tedy 5x více než v ČR.

Jelikož neexistují žádné NRS pro radiační onkologii zabývající se podáním JKL, čtyři z pěti KOC odpověděla, že souhlasí se zavedením NRS v této oblasti. Z výsledků je zřejmé, že v oblasti využití JKL při plánovacím CT v RT chybí standardizace postupů jak v oblasti indikace použití JKL, tak i v dalších oblastech, jako jsou kontraindikace, premedikace, kontrola funkce ledvin, informovaný souhlas pacienta, edukace personálu, zodpovědnost za jednotlivé úkoly. Zavedení NRS v této oblasti by mohlo pomoci zvýšit benefity plynoucí z využívání JKL.

Při vytváření místních i národních standardů by se ovšem měly zvážit i možnosti dneš-

ních moderních plánovacích systémů, které umožňují jak rigidní tak i deformabilní registrace obrazových dat. Tyto funkce umožňují využití diagnostických CT s JKL pro plánování, a dovolují tak JKL v některých situacích při plánovacím CT ani nepodávat. Také je nutné v každém individuálním případě zvážit, zdali podání JKL nemůže ovlivnit kvalitu výpočtu dávkové distribuce. Dle mnoha článků se ukazuje, že nepřesnosti způsobené podáním JKL jsou velmi malé a akceptovatelné (10, 11).

Závěr

Z provedeného dotazníkového šetření vyplývá nedostatečné využívání JKL při pláno-

vacím CT vyšetření v jednotlivých KOC. Mezi pracovišti jsou významné rozdíly ve zvyklostech aplikace JKL. Jednotlivá KOC se rozcházejí v množství provedených vyšetření s JKL, lokalitách, pro které se JKL využívají, a nakonec i ve zpracování standardů pro podávání JKL. Po důkladném prozkoumání NRS pro výpočetní tomografii a NRS pro radiační onkologii bylo zjištěno nedostatečné množství informací týkajících se používání JKL v radioterapii. Je zřejmé, že by bylo vhodné standardizovat postupy využití JKL při plánovacím CT vyšetření v radioterapii v ČR. S potřebou zavedení národních radiologických standardů pro využívání JKL souhlasí 80 % KOC.

LITERATURA

1. Minogue S, Gillham C, Kearney M, et al. Intravenous contrast media in radiation therapy planning computed tomography scans – Current practice in Ireland. Technical innovations & patient support in radiation oncology [online]. Oxford: Elsevier BV. 2019;16(12):3-15. Available from: 10.1016/j.tipsro.2019.11.002.
2. Pan Z, Yang G, Yuan T, et al. Leptomeningeal metastasis from hepatocellular carcinoma with other unusual metastases: a case report. BMC cancer [online]. London: BioMed Central. 2014;14:1-5. Available from: 10.1186/1471-2407-14-399.
3. Purysko CP, Renapurkar R, Bolen BA, et al. When does chest CT require contrast enhancement? Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2016;83(6):423-426.
4. Yoshida K, Suzuki A, Nagashima T, et al. Staging primary

- head and neck cancers with 18 F-FDG PET/CT: is intravenous contrast administration really necessary? European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2009;36:1417-1424.
5. Malíková H. Základy radiologie a zobrazovacích metod. Praha: Univerzita Karlova; 2022.
6. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Standardy zdravotní péče – „Národní radiologické standardy – výpočetní tomografie“. Věstník MZČR. 2015; 2016 (2); 2-61 [cit. 2023-01-19]. Available from: <https://www.mzcr.cz/vestnik/vestnik-c-2-2016/>.
7. Ferda J, Novák M, Kreuzberg B, et al. Výpočetní tomografie. Praha: Galén, Karolinum; 2002.
8. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Standardy zdravotní péče – „Národní radiologické standardy – radiační onkologie“. Věst-

ník MZČR. 2016(2):62-202 [cit. 2023-01-19]. Available from: <https://www.mzcr.cz/vestnik/vestnik-c-2-2016/>.

9. Williams K, Probst H. Use of IV contrast media in radiotherapy planning CT scans: a UK audit. Radiography. 2016;22:S28-S32.

10. Lee FK, Chan CC, Law CK, et al. Influence of CT contrast agent on dose calculation of intensity modulated radiation therapy plan for nasopharyngeal carcinoma. Journal of medical imaging and radiation oncology. 2009;53(1):114-118.

11. Choi Y, Kim JK, Lee HS, et al. Influence of intravenous contrast agent on dose calculations of intensity modulated radiation therapy plans for head and neck cancer. Radiotherapy and oncology. 2006;81(2):158-162.



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-SHOPU**

... a mnoho dalšího

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

Efekt léčby kombinací trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem

Stanislav Batko¹, Jiří Pudil²

¹Onkologická klinika, FN Motol a 2. LF UK, Praha

²Chirurgická klinika, 2. LF UK a ÚVN, Praha

V léčbě metastatického kolorektálního karcinomu se uplatňuje multimodální přístup zahrnující systémovou léčbu s využitím chemoterapie, cílené léčby, popřípadě imunoterapie, a v případě limitovaného rozsahu i chirurgické intervence či dalších lokálních metod. Ve třetí a vyšší linii bývají očekávání kliniků střizlivá, avšak pokrok v nových léčebných kombinacích rozšířil naše možnosti a ukázal možnost přetrvávajících léčebných odpovědí. Tato kazuistika demonstruje případ pacienta s předléčeným onemocněním, kde trifluridin/tipiracil s bevacizumabem vedly k dlouhodobé odpovědi. Trifluridin/tipiracil ve třetí linii terapie představuje účinnou a dobře snášenou volbu vhodnou pro naprostou většinu pacientů.

Klíčová slova: metastatický kolorektální karcinom, chirurgická resekce jater, trifluridin/tipiracil, bevacizumab, třetí linie.

Efficacy of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in clinical practice

The treatment of metastatic colorectal cancer involves a multimodal approach including systemic treatment with chemotherapy, targeted therapy or immunotherapy, and where possible surgical intervention or other local methods as well. In the third line and beyond, clinicians' expectations have tended to be modest, however advances in new treatment combinations have expanded our options and shown the possibility of persistent treatment responses. This case report demonstrates the case of a patient with a pre-treated disease where trifluridine/tipiracil with bevacizumab led to a durable response. Trifludine/tipiracil in third-line therapy represents an effective and well-tolerated option suitable for the vast majority of patients.

Key words: metastatic colorectal cancer, liver resection, trifluridin/tipiracil, bevacizumab, third line.

Úvod

Metastatický kolorektální karcinom je jednou z nejčastějších malignit v České republice a významnou měrou se podílí na úmrtnosti na nádorová onemocnění. Primárně metastatické onemocnění sice tvoří pouze pětinu všech případů, významná část (20–30%) pacientů však systémově relabuje po odléčení lokalizovaného onemocnění (1). Aktuálním standardem jsou tři linie terapie s možností podání čtvrté a event. vyšší linie u vybraných molekulárních podskupin onemocnění. Ve třetí linii terapie představuje

vzhledem k výsledkům studie SUNLIGHT (2) aktuálně zlatý standard kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem (3).

Popis případu

Tato kazuistika popisuje vlastní zkušenost s touto novou kombinací u pacienta s metastazujícím kolorektálním karcinomem předléčeného dvěma liniemi terapie. Jedná se o muže v době diagnózy maligního onemocnění 60letého, bez onkologicky významné anamnézy a zatíženého z komorbidit pouze diabetem mellitem 2. typu, v dobrém bio-

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(4):266-270

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.055>

Článek přijat redakcí: 2. 7. 2024

Článek přijat k tisku: 19. 8. 2024

MUDr. Stanislav Batko

stanislav.batko@fnmotol.cz

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

Moving forward

Otevírá nové obzory ve 3. linii mCRC

**CELKOVÉ PŘEŽITÍ
VÍCE NEŽ 10 MĚSÍCŮ¹**

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 trifluridin 15 mg a tipiracil 6,14 mg (jako tipiracil hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridin 20 mg a tipiracil 8,19 mg (jako tipiracil 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 junky, 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 do 1 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 přerušování 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 podávána 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 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/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 průjmům 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 pečlivě 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, anémie,

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, hyperbilirubinémie, 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, kandidóza infekce, bakteriální infekce, neutropenická seps, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, 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, anální zánět, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, glotitida, 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, nepřijemné 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. *Vzácně:* Infekční enteritida, tinea pedis, septický šok, granulocytopenie, dna, hypernatremie, pocit pálení, dysestezie, hyperestezie, hypostezie, synkopa, katarakta, suché oči, rozostřené vidění, diplopie, snížení zrakové ostrosti, ušní diskomfort, embolie, orofaryngeální bolest, pleurální výpotek, ascites, akutní pankreatitida, subileus, zápch z úst, bukalní 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:* hlášené 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, France, 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 kolorektálního karcinomu, není hrazen v kombinaci s bevacizumabem v indikaci kolorektálního karcinomu a není hrazen v indikaci karcinomu žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-zdrav-poistenim>. 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

logickém stavu. Nemoc se manifestovala klasicky krvácením do stolice. Při koloskopii byl primární tumor nalezen v sigmatu a histologicky ověřen jako adenokarcinom. Z hlediska rozsahu onemocnění se jednalo o liver-limited postižení, avšak s vícečetným postižením obou laloků (minimálně 10 ložisek) a stagingem primárního tumoru cT4bN1. Molekulární statut ukázal mutaci KRAS G12D, NRAS + BRAF wildtype a mikrosatelitně stabilní onemocnění. První linie terapie sestávala z dubletu FOLFOX + bevacizumab v létě 2021 a vedla k částečné regresi onemocnění. Po diskuzi v rámci multidisciplinární komise jsme nakonec i přes rozsah onemocnění přistoupili k chirurgickému ošetření jaterních metastáz, a to ve dvou dobách. Čtyřnásobná metastazektomie levého jaterního laloku a ligace pravé větve v. portae proběhla v říjnu 2021, pooperačně však nastaly komplikace, jenž si vynutily oddálení pokračování další léčby a plánovanou pravostrannou hemihepatektomií bylo možné provést až v únoru 2022. O měsíc později absolvoval pacient také resekci primárního tumoru sigmatu s histologickým výsledkem ypT4aypN2a Pn0 V1. Stabilizovaný stav pacienta dovolil navázat chemoterapií s perioperačním záměrem v podobě 5 cyklů FOLFOX do poloviny července 2022. Celkově jsme plánovali 12 cyklů chemoterapie, nicméně jako limitující se ukázaly hematotoxicita v po-

době neutropenie – a to i přes podání G-CSF, a neuropatie. Pacient byl posléze sledován, kompletní remise však bohužel neměla dlouhého trvání, neboť po 7 měsících od ukončení chemoterapie ukázal restaging recidivu v játrech v podobě 3 ložisek, jenž nebyla řešitelná pomocí chirurgické léčby ani ablačních metod (Obr. 1–3). Zvažovaný návrat k oxaliplatinovému režimu nebylo možné realizovat pro přetrvávající významnou periferní senzoric-kou neuropatii. Pacient absolvoval 2 cykly chemoterapie 2. linie v režimu FOLFIRI + bevacizumab, posléze však došlo k elevaci jaterních enzymů, která si vynutila odklad. Časně CT sice potvrdilo stabilizaci onemocnění, nově se však objevila elevace bilirubinu, jenž si vynutila provedení ERCP a stentáž pro nádorovou stenózu v hilu. Z hlediska možnosti stereotaktické ablační radioterapie (SBRT) byl kontraindikován.

Volbou třetí linie léčby se stal trifluridin/tipiracil, který pacient začal užívat koncem května 2023. Po prvním cyklu došlo k odkladu celkem 6 týdnů přetrvávající (od dne 1 zahájení cyklu) neutropenii G2, čemuž jsme se vyhnuli podáním G-CSF v následujících cyklech. Z vlastních zkušeností považujeme za optimální řešení pegylovaný G-CSF 14. den cyklu, v praxi pak postačují kontrolní krevní odběry 1–2 dny před plánovaným podáváním druhého cyklu. Klinické používání pegylovaného G-CSF

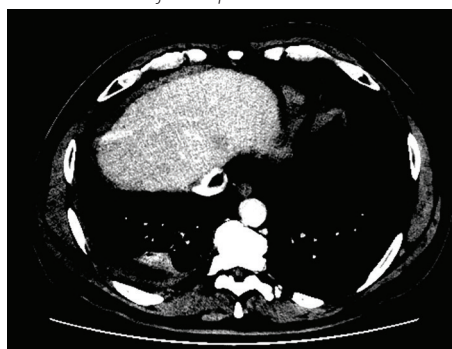
v běžné klinické praxi opakovaně zmiňoval prof. Prager z Medizinische Universität Wien při svých vystoupeních v rámci Prague Onco.

Kontrolní CT po 3 měsících v září 2023 konstatovalo stabilizaci onemocnění, a proto jsme v léčbě pokračovali dále. Další přehodnocení v lednu 2024 potvrdilo stabilizaci, což byla shodou okolností doba, kdy jsme začali dostávat pozitivní odezvu od pojišťoven při žádostech o úhradu kombinace bevacizumabu s trifluridin/tipiracilem na žádost plátců péče o mimořádnou úhradu dle §16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění u pacientů, kteří nově přecházeli na třetí linii terapie. Po schválení úhrady bevacizumabu jsme proto dále pokračovali v této kombinaci. K červnu 2024 léčba třetí linií léčby nadále pokračuje, přičemž přetrvává stabilizace onemocnění (Obr. 4–6) a nebyly pozorovány žádné nové nežádoucí příhody. Důležité také je, že se tato léčba nijak negativně nepromítá do kvality života pacienta.

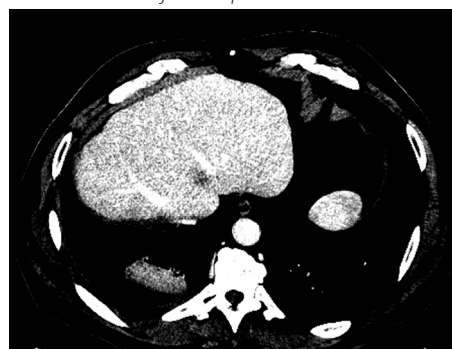
Závěr

Tento popis případu z klinické praxe ilustruje dobrou účinnost a snadno zvladatelný profil nežádoucích účinků trifluridin/tipiracilu v monoterapii i následné kombinaci s bevacizumabem. Volba léčby do třetí linie terapie metastatického kolorektálního karcinomu nabízí v současnosti několik možností,

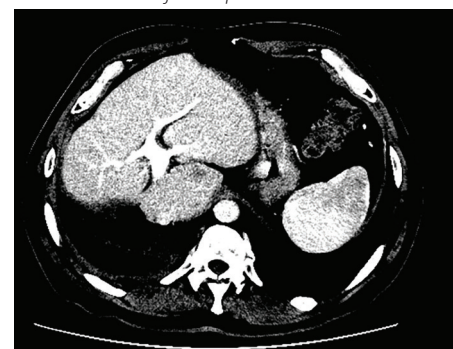
Obr. 1. Ložisko jater 1 před léčbou



Obr. 2. Ložisko jater 12 před léčbou



Obr. 3. Ložisko jater 3 před léčbou



Obr. 4. Ložisko jater 1 při léčbě



Obr. 5. Ložisko jater 2 při léčbě



Obr. 6. Ložisko jater 3 při léčbě



příčemž preferované volby lze určit na základě molekulárního profilu onemocnění, sledu předchozích režimů a komorbidit (3). Nelze ani opomenout pragmatický, leč velmi důležitý aspekt, kterým je pojišťovna pacienta a doba do její odezvy při žádosti o úhradu léčby přes žádost plátců péče o mimořádnou úhradu dle §16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění, jenž může být neúnosně dlouhá, a i přes řádně dokladovaný přínos žádané léčby negativní. Proti tomu stojí průměrná doba do deteriorace klinického stavu pacienta, jenž může zhatit nejen podání z pohledu lékaře nejlepší terapeutické volby, ale i alternativního postupu, nezatiženého zdlouhavým byrokratickým bojem.

Zatímco u pacientů s mutací BRAF V600E a mikrosatelitovou instabilitou bude preferována sekvence imunoterapie a následně dubletu cetuximab plus enkorafenib, populace s (3) KRAS mutovanými tumory jsou v prvních 2 liniích léčeny dublety chemoterapie na bázi oxaliplatinu a 5-fluorouracilu a irinotekanu s 5-fluorouracilem, obojí v kombinaci s antiangiogenní terapií (3). U pacientů s přítomností cílitelných molekulárních alterací by vždy měla být zvažována terapie odpovídající jejich profilu. Spektrum možných alternativ se neustále rozšiřuje a zahrnuje pacienty s možností rechallenge anti-EGFR u RAS + BRAF wildtype onemocnění, u nichž ctDNA vyloučila přítomnost de-novo perzistující KRAS/NRAS mutace (4–8), HER2 pozitivní onemocnění (9–13), mutace KRAS G12C (14–16), POLE-1/POLD (17) mutace a další vzácnější mutace (18, 19). Nezávisle na těchto možnostech ustanovila studie SUNLIGHT v situaci předléčenosti oxaliplatinou, irinotekanem a 5-fluorouracilem antiangiogenní léčbou

a v případě RAS + BRAF wildtype onemocnění i anti-EGFR terapií nový standard terapie v podobě kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem. SUNLIGHT přirozeně navazuje na výsledky dříve publikované studie RECOURSE (20), v níž léčba trifluridin/tipiracilem vedla ke zlepšení mediánu celkového přežití v porovnání s placebem (7,2 vs. 5,2 měsíce). Přidání bevacizumabu k trifluridin/tipiracilu dále posunulo medián celkového přežití na 10,8 měsíce v porovnání s 7,5 měsíce v rameni se samotným trifluridin/tipiracilem a činí ji doposud nejúčinnější, přesto dobře tolerovanou terapeutickou volbu v molekulárně neselektované populaci pacientů. Zajímavost této kazuistiky vyplývá z charakteristik pacienta – jedná se o pacienta s lokálními metodami neovlivnitelným jaterním postižením. I přes nízkou nádorovou nálož představuje toto orgánové postižení negativní prognostický faktor, jak ukázala post-hoc analýza studie RECOURSE (21). V souladu s tím jsou i velmi čerstvá data z ASCO 2024 potvrzující jaterní postižení jako negativní prognostický faktor (22). Pacienti léčení samotným trifluridin/tipiracilem dosáhli mediánu celkového přežití 6,5 měsíce, zatímco u kombinace s bevacizumabem byl zaznamenán mOS 10,4 měsíce (22). Tyto výsledky poskytují jasné odůvodnění pro nasazení bevacizumabu i poté, když jsme u pacienta dosáhli úspěchu v podobě dvou po sobě jdoucích stabilizací v celkovém trvání 8 měsíců od nasazení trifluridin/tipiracilu. V době vzniku této kazuistiky přesahuje parametr trvání odpovědi u tohoto pacienta 1 rok, přičemž je nutné zdůraznit, že je spojen s mnohem příznivějším profilem vedlejších účinků v porovnání s předchozími terapeutickými liniemi.

Preferenci podání růstových faktorů před redukcí u pacientů preferuji v případě absence jiných nežádoucích příhod dlouhodobě, neboť udržení dávkové denzity je spojeno s lepším celkovým přežitím, jak ukázala metaanalýza z roku 2013 (23). Kontroverzní krok představovalo ukončení režimu FOLFIRI při absenci radiologické progresy poté, co pacient absolvoval v květnu 2023 ERCP s následným poklesem bilirubinu. Jedním z faktorů ovlivňujícím naše rozhodnutí byla elevace enzymů AST a ALT nesouvisejících přímo s obstrukcí žlučových cest, roli hrály i osobní negativní zkušenosti s irinotekanem u pacientů po extenzivních chirurgických výkonech na játrech. Lze si velmi snadno představit jiné rozhodnutí multidisciplinární komise a pokračování v irinotekanovém režimu. Pokračování antiangiogenní terapie ve 2. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu také nabízí více variant; v České republice lze volit mezi bevacizumabem a afliberceptem. Nepřímé srovnání mezi těmito preparáty vycházející ze studie ML18147 (24) a studie VELOUR (25) však ukazuje v podstatě stejnou redukci rizika úmrtí (0,81 vs. 0,817), stejný rozdíl v celkovém přežití (1,4 vs. 1,5 měsíce). U afliberceptu však byla zaznamenána podstatně vyšší incidence hypertenze včetně hypertenze G3–4 (19% vs. 2%) nebo průjmu (19,3% vs. 10%) a osobně z těchto důvodů preferuji pokračování v léčbě bevacizumabem. Příznivý efekt trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem může také souviset s nízkou nádorovou náloží, jak naznačila explorativní analýza studie RECOURSE (21) z roku 2020. V souhrnu však tento případ ukazuje dobrou snášenlivost, snadno zvladatelný profil vedlejších účinků a schopnost dosáhnout dlouhodobé kontroly onemocnění.

LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Brno: Masarykova univerzita; 2005. [cit. 2024-6-12]. Available from: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007].
2. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. The New England Journal of Medicine. 2023;388(18):1657-1667.
3. Yoshino T, Cervantes A, Bando H, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. ESMO Open. 2023;8(3):101558. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101558. Epub 2023 May 24. PMID: 37236086; PMCID: PMC10220270
4. Siravegna G, Bardelli A. Failure is not final: ctDNA-guided rechallenge therapy in colorectal cancer. Annals of Oncology. 2019;30(2):157-159.

5. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial. JAMA Oncol. 2019;5:343-350.
6. Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, et al. Cetuximab rechallenge plus avelumab in pretreated patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the phase 2 single-arm clinical CAVE trial. JAMA Oncol. 2021;7:1529-1535.
7. Ciardiello D, Martinelli E, Troiani T, et al. Anti-EGFR Rechallenge in Patients With Refractory ctDNA RAS/BRAF wt Metastatic Colorectal Cancer: A Nonrandomized Controlled Trial. JAMA Netw Open. 2024;7(4):e245635. doi:10.1001/jama-networkopen.2024.5635.
8. Napolitano S, Martini G, Ciardiello D, et al. CAVE-2 (Cetuximab-Avelumab) mCRC: A Phase II Randomized Clinical Study of the Combination of Avelumab Plus Cetuximab as a Rechallenge Strategy in Pre-Treated RAS/BRAF Wild-Type mCRC Patients. Front Oncol. 2022;12:940523. doi: 10.3389/fonc.2022.940523.
9. 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;17:738-746.
10. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: an updated report from MyPathway, a multicentre, open-label, phase 2a multiple basket study. Lancet Oncol. 2019;20:518-530.

11. 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.
12. 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;14:3332. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38032-4>.
13. Raghav KPS, Siena S, Kato T, 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. *JCO.* 2023;41:3501-350. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3501.
14. Nassar AH, Adib E, Kwiatkowski DJ. Distribution of KRAS (G12C) somatic mutations across race, sex, and cancer type. *N Engl J Med.* 2021;384:185-187.
15. Salem M, El-Refai S, Sha W, et al. Characterization of KRAS mutation variants and prevalence of KRAS-G12C in gastrointestinal malignancies. Presented at the ESMO Congress 2021,

virtual meeting. 2021; September 16-21.

16. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12C. *The New England Journal of Medicine.* 2023;388(1):44-54.
17. Garmez B, Gheeya J, Lin HY, et al. Clinical and Molecular Characterization of POLE Mutations as Predictive Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Cancers. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2100267. doi: 10.1200/PO.21.00267. PMID: 35108036; PMCID: PMC8820927.
18. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Dec 1;109(12). doi: 10.1093/jnci/djx089. PMID: 29370427.
19. Garralda E, Hong D, Xu R, et al. SO-31 Long-term efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion gastrointestinal (GI) cancer: An expanded dataset. *Annals of Oncology.* June 2022;33:S370.
20. Mayer RJ, Ohtsu A, Yoshino T, et al. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Final survival results of the phase III RECURSE trial. *JCO.* 2016;34:634-634. doi: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.634.
21. Tabernero J, Argiles G, Sobrero AF, et al. Effect of trifluri-

dine/tipiracil in patients treated in RECURSE by prognostic factors at baseline: an exploratory analysis. *ESMO Open.* 2020;5(4):e000752.

22. Tabernero J, Prager GW, Taieb J. Impact of colorectal liver metastasis (CRLM) in patients with mCRC receiving FTD/TPI with or without bevacizumab in the phase 3 SUNLIGHT Trial. *ASCO 2024 – Poster 3584.*
23. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2013;24(10):2475-2484. doi: 10.1093/annonc/mdt226. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23788754; PMCID: PMC3841419.
24. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):29-37.
25. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(28):3499-3506.

KNIŽNÍ NOVINKA



Radkin Honzák

ŠEDESÁT LET V PSYCHIATRII JAKO MAJITEL KLÍČŮ

Majitelé klíčů byla divadelní hra Milana Kundery, která měla premiéru roku 1962 v Praze a její děj se odehrál během půldruhé hodiny jednoho nedělního rána. Děj vzpomínkové knihy psychiatra, psychoterapeuta, publicisty a pedagoga Radkina Honzáka (nar. 1939) Šedesát let v psychiatrii jako majitel klíčů, dokončené roku 2024, se oproti tomu odehrává během dlouhých šesti desítek let v kontextu každodenní rutiny českého a československého lékařství, farmakologie a obzvláště psychiatrie. Přesné a odborné, různorodé, napínavé a někdy neuvěřitelné vzpomínky mají jedno společné: Radkin Honzák se jako majitel klíčů od pokojů, budov, zařízení a plotů snažil vždy ony pomyslné zabouchnuté dveře svým pacientům, ale i spolupracovníkům a kolegům otevřít, nebo alespoň co nejvíce pootevřít. Činil tak úspěšně. Cesta moderními dějinami české psychiatrie z pohledu jejich přímého aktéra a hybatele, shrnutá v čtrnácti kapitolách osobních profesních vzpomínek, by měla být povinnou četbou nejen pro pamětníky.

Praha: Galén, 2024, 201 s. – První vydání, 120 x 200 mm, vázané, barevně, 350 Kč, ISBN 978-80-7492-716-4

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

Fanconiho syndrom po podání ifosfamidů u pacientky s Ewingovým sarkomem

Ondřej Lukáč

Klinikum Chemnitz, Klinik für Innere Medizin III, Chemnitz, Německo

Ifosfamid je protinádorový lék ze skupiny alkylačních cytostatik, jenž zabudováním alkylové skupiny do řetězce DNA naruší replikaci nukleotidových řetězců. Jedná se sice již o historický medikament, jehož vznik se datuje do 70. let minulého století, ale stále se s ním běžně setkáváme v onkologické praxi, např. u nádorů kostí, sarkomů měkkých tkání, ale i recidivujících nonhodgkinských lymfomů či lymfomů CNS. Tato terapie je zatížena řadou nežádoucích účinků, z nichž ke klasickým akutním nežádoucím účinkům patří reverzibilní encefalopatie a hemoragická cystitida. V této kazuistice z německé kliniky bych se rád zaměřil na renální toxicitu ifosfamidů, respektive poškození proximálního tubulu, v jehož důsledku se může rozvinout až tzv. Fanconiho syndrom.

Klíčová slova: ifosfamid, Ewingův sarkom, tubulopatie, Fanconiho syndrom, metabolická acidóza.

Fanconi syndrome after ifosfamide administration in a patient with Ewing sarcoma

Ifosfamide is an anticancer drug from the group of alkylating cytostatics that disrupts the replication of nucleotide chains by incorporating an alkyl group into the DNA chain. Although it is a historical drug dating back to the 1970s, it is still commonly encountered in cancer treatment, e.g. in bone tumours, sarcomas and recurrent non-Hodgkin's lymphomas or CNS lymphomas. This therapy is burdened with a number of adverse effects, of the classic acute side effects include reversible encephalopathy and hemorrhagic cystitis. In this case report, I would like to focus on the renal toxicity of ifosfamide or damage to the proximal tubule, which may result in the development of Fanconi syndrome.

Key words: ifosfamide, Ewing's sarcoma, tubulopathy, Fanconi syndrome, metabolic acidosis.

Úvod

Ewingův sarkom je druhý nejčastější maligní kostní nádor, typický u dětí a dospívajících. Jedná se o vysoce maligní nádorové onemocnění, jež časně metastazuje a bez adekvátní léčby vede ve více než 90 % případů k časnému úmrtí (1). V okamžiku stanovení diagnózy jsou u 20–25 % pacientů prokázány metastázy (1). Systematická terapie Ewingova sarkomu v metastatickém stadiu sestává dle německých guidelines z 9 cyklů chemoterapie sestávající z alternujících 5 cyklů VDC (Vincristin, Doxorubicin, Cyklofosfamid) a 4 cyklů IE (Ifosfamid, Etoposid) (2). Následně

by měla v ideálním případě být provedena lokální terapie (radioterapie a/nebo operace).

Terapie ifosfamidem může vést k poškození glomerulárních i tubulárních funkcí ledvin. Dále byl popsán rozvoj syndromu připomínajícího SIADH (syndrom neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu) (3). Tubulární poškození se může projevit v průběhu léčby jako u naší pacientky nebo i s odstupem několika měsíců vzácně let po ukončení terapie. Rizikovým faktorem jsou vysoké kumulované dávky ifosfamidů, předchází renální poškození nebo souběžné podávání i jiných nefrotoxických látek. Pro úplnost dodávám, že terapie

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(4):271-274

<https://doi.org/10.36290/oxon.2024.056>

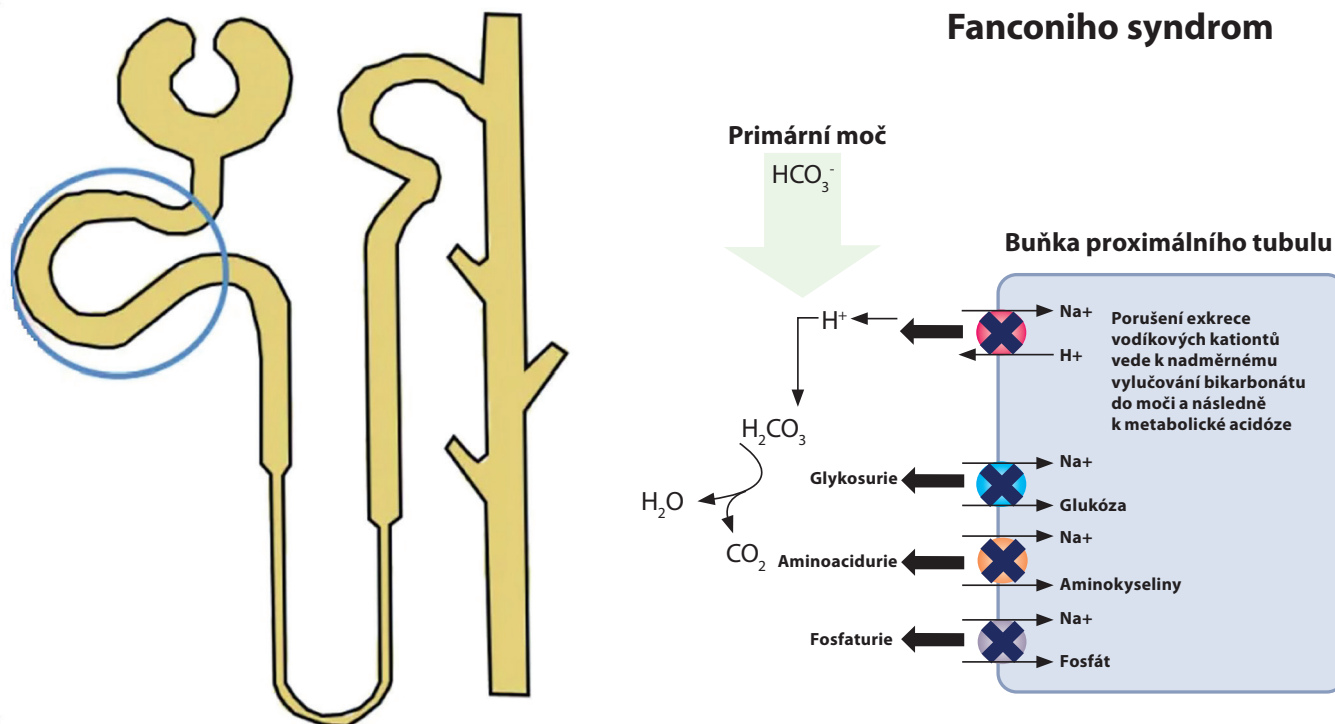
Článek přijat redakcí: 8. 7. 2024

Článek přijat k tisku: 31. 7. 2024

MUDr. Ondřej Lukáč

lukaco@seznam.cz

Obr. 1. Funkce proximálního tubulu



ifosfamidem je spojena i s urotoxicitními účinky, jimiž je ovšem většinou možné zabránit profylaktickým podáváním uromitexanu (3).

Fanconiho syndrom je onemocnění proximálního tubulu ledvin, kde probíhá drtivá většina reabsorpce a v důsledku čehož dojde k vylučování řady důležitých prvků a sloučenin do moči – fosfaturii, glykosurii, aminoacidurii (viz Obr. 1) (4). Rozvíjí se renální tubulární acidóza proximálního typu. Pokud se ztráty včas a dostatečně nekorigují, může dojít až k závažnému poruše acidobazické rovnováhy a minerálního rozvratu. V chronické formě pak může docházet i k osteomalácii v důsledku hypofosfatémie. Obecně vzato rozlišujeme vrozenou a získanou formu Fanconiho syndromu, ale předmětem našeho článku bude získaná forma po nefrotoickém působení chemoterapeutické léčby. Kromě ifosfamidu jej může mít za následek terapie cisplatinou a z onkologických onemocnění jej může způsobovat mnohočetný myelom (5).

Podle observační retrospektivní studie Kliniky dětské onkologie Fakultní nemocnice v Brně se minimální známky Fanconiho syndromu (definovaných v této studii jako přítomnost bílkoviny a cukru v moči) vyskytly u poloviny pacientů (z 20členné skupiny) léčených kvůli Ewingově sarkomu (6). Prospektivní studie z amerického Marylandu prováděná na 23 pacientech s vysoce rizikovými sarkomy zase

udává rozvoj chronické tubulopatie s nálezem odpovídajícím Fanconiho syndromu u 4 % pacientů, ale různé stupně (i subklinické) akutní nefrotoxicity byly pozorovány u všech pacientů (7). Rozhodně tak platí, že nefrotoxicita je typickým nežádoucím účinkem chemoterapie obsahující ifosamid, ať už jde o glomerulární formu projevující se poklesem glomerulární filtrace nebo o poškození tubulárních funkcí, což je předmětem tohoto článku.

Kazuistika

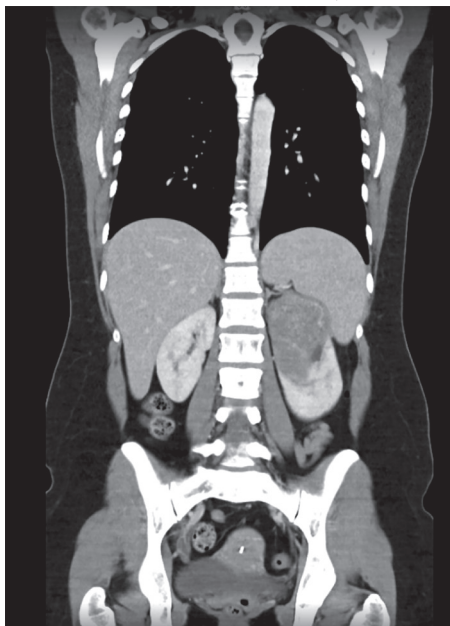
Naše pacientka se svými čtyřiceti lety poněkud vzdaluje typickému věku této choroby. Kvůli dlouhotrvajícím přibývajícím bolestem zad, jež ji trápily i v noci, vyhledala ortopedickou kliniku v sousední nemocnici. Vyšetření magnetickou rezonancí ale odhalilo nehomogenní tumor levé ledviny o rozměrech 72 × 52 × 90 mm s podezřením na metastázy v lokálních lymfatických uzlinách. Pacientka byla představena na urologickém tumorboardu a následně byla provedena robotem asistovaná laparoskopická levostranná nefrektomie s paraaortální lymfadenektomií. Histologické vyšetření prokázalo Ewingův sarkom. Na okraj se sluší dodat, že u 20–25 % dospělých pacientů s Ewingovým sarkomem je přítomno extraoseální poškození. Resekce byla klasifikována jako R0.

Pozdější vývoj bohužel odhalil i distální metastázy, když si pacientka nahmatala rezistenci

v pravém prsu, jež byla punktována, a vzhledem k přetrvávajícím patologiím v krevním obraze bylo provedena i trepanobiosie kostní dřeně. Vyšetření patologem v obou případech prokázalo infiltráty Ewingova sarkomu. Vzhledem k paliativní situaci byla pacientka doporučena k terapii v rámci I-Euro-Ewing-Studie do univerzitní nemocnice v Lipsku. V rámci níž pacientka dostala i první cyklus chemoterapie VDC, ale posléze se rozhodla z rodinných důvodů pro terapii v naší nemocnici.

V našem tumorboardu byl jako další terapie zvolen analog Euro-Ewing-2012-Studie (s alternující VDC a IE, viz výše) (8). Jako individuální pokus o kurativní terapii byla doporučena následně vysokodávková chemoterapie s transplantací autologních kmenových buněk. Tento postup byl následně schválen i zdravotní pojišťovnou.

Renální komplikace, o nichž moje kazuistika pojednává, se projeví během podání třetího cyklu IE (Ifosfamid 9000 mg/m² + Etoposid 500 mg/m², celkově 6. cyklus). Pacientka do té doby všechny cykly chemoterapie snášela subjektivně dobře. Lehké počáteční příznaky neurotoxicity (bolesti hlavy, závratě, záblesky před očima) ustoupily po podání methylenové modři. Docházelo ale (pravděpodobně i v důsledku karcinómatózy kostní dřeně) k protrahovaným cytopeniím, jež si dokonce vyžádaly podání jednoho ze tří autologních preparátů již po 5.

Obr. 2. Ewingův sarkom levé ledviny

cyklu. V průběhu terapie docházelo i k výkyvům renálních parametrů, které se ovšem mezi cykly vracely do normy. Při příjmu k tomuto cyklu chemoterapie byl kreatinin jen hraničně zvýšený (87 $\mu\text{mol/l}$, Tab. 1).

Během třetího dne chemoterapie nás upoutala recidivující acidóza v rutinním vyšetření acidobazické rovnováhy, jež je součástí našeho protokolu. Tato acidóza se vracela i přes opakovanou podání bikarbonátu v infuzi (100 ml 8,4% NaHCO_3). Glomerulární funkce se zhoršily jen mírně (kreatinin dosahoval 117 $\mu\text{mol/l}$). Pro odhalení příčiny acidózy jsme nejprve vypočítali anion gap (viz schéma), který ukázal, že se jedná o tzv. hyperchloremickou acidózu (bez zvýšené aniontové mezery). Jako další krok jsme provedli vyšetření moči. Zde nás zaujalo zásadité pH moči zapříčiněné vysokým vylučováním bikarbonátů

Tab. 1.

Vstupní laboratoř	
Hemoglobin	80 g/l
Leukocyty	3,8 Gpt/l
Trombocyty	54 Gpt/l
Natrium	139 mmol/l
Kalium	4,4 mmol/l
Celková bílkovina	51 g/l
Albumin	38 g/l
Kreatinin	87 $\mu\text{mol/l}$
Močovina	3,8 mmol/l
ALT	0,59 $\mu\text{kat/l}$
AST	0,31 $\mu\text{kat/l}$
GGT	0,76 $\mu\text{kat/l}$
ALP	3,52 $\mu\text{kat/l}$
CRP	5,4 mg/l

(odpovídající renální tubulární acidóze proximálního typu). Renální příčinu potvrdil i výpočet tzv. močového anion gapu. Vzhledem k přítomnosti proteinurie a glykosurie se jednalo o komplexní toxické poškození tubulárních funkcí ve smyslu tzv. Fanconioho syndromu. Naše domněnka byla nefrology v rámci konzilia potvrzena, ale byl doporučen i nadále konzervativní postup s hrazením bikarbonátů. Dva dny po poslední infuzi ifosfamidů se pH pacientky vrátilo do normálu a nález v moči před propuštěním byl fyziologický.

Diskuze

Renální tubulární acidóza proximálního typu je způsobena ztrátou schopnosti reabsorpce bikarbonátu na úrovni proximálního tubulu a vede k neschopnosti snížit pH moči pod 5,5 i přes trvající metabolickou acidózu. Ve vyšetření z krve nalézáme hyperchloremickou acidózu (s normálním aniontovým gapem). K odhalení příčiny metabolické acidózy tedy v tomto případě potřebujeme nejen základní vyšetření acidobazické rovnováhy a krevních plynů z krve, ale zároveň musíme i vypočítat anion gap a zároveň dovyšetřit moč, kde je možné vypočítat i tzv. močový anion gap.

Ifosfamid je toxická chemoterapie zatížená řadou nežádoucích účinků, která je ovšem stále indikována u řady diagnóz. Je určité nutné mít přítom na paměti nejen typickou neurotoxicitu, ale i nefrotoxicitu, přičemž se nejedná pouze o glomerulární funkci (již běžně kontrolujeme měřením kreatininu v séru), ale i o funkci tubu-

Tab. 2.

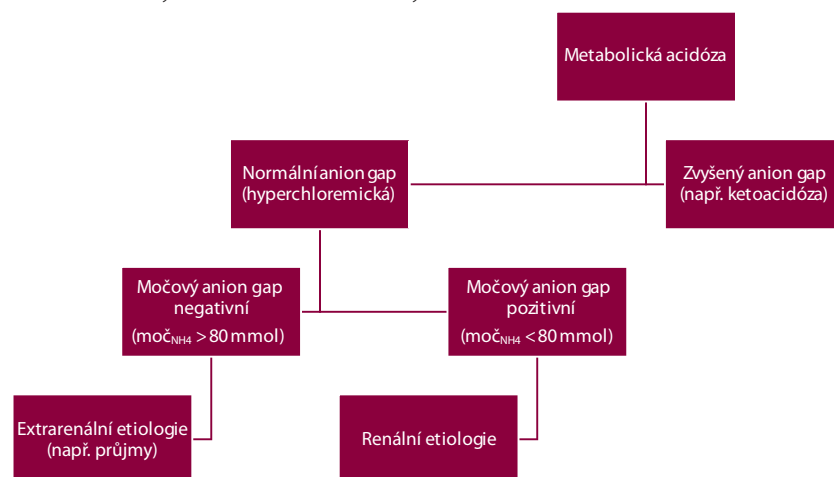
Vyšetření krevních plynů a acidobazické rovnováhy (žilní krev)	
pH	7,28
pCO_2	5,61 kPa
pO_2	7,39 Kpa
Bikarbonát	20 mmol/l
Natrium	141 mmol/l
Kalium	3,4 mmol/l
Cl	111 mmol/l

Tab. 3.

Vyšetření moči	
pH	9,0
Cl	82 mmol/l
Na	123 mmol/l
K	17 mmol/l
Kreatinin	3 mmol/l
Osmolalita	409 mosm/kg
Proteinurie	++
Glukóza	+
Ketolátky	negativní
Billirubin	negativní
Urobilinogen	negativní

lární, jejíž porušení může vést nejen k vychýlení acidobazické rovnováhy jako v naší kazuistice, ale i k elektrolytovému rozvratu. Má tedy význam kontrolovat nejen renální parametry, ale i acidobazickou rovnováhu a moč.

Protokol Euro-Ewing-2012-Studie doporučuje při snížení renálních funkcí výměnu ifosfamidů za cyklofosfamid. O tom proběhla na naší klinice interní diskuze, kde bylo vzhledem ke kurativnímu cíli léčby a jen přechodnému zhoršení renálních funkcí doporučeno nadále používat v terapii ifosfamid (8).

Obr. 3. Schéma vyšetření metabolické acidózy

Anion gapu v séru: $\text{AG} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$

Anion gap v moči ukazuje vylučování H^+ vázaných na NH_4^+ : $\text{UAG} = \text{Moč}_{\text{NH}_4} = \text{Moč}_{\text{Cl}^-} - (\text{Moč}_{\text{Na}^+} + \text{Moč}_{\text{K}^+}) + 80$.

Jako vodítko nám může posloužit však už samotné pH moči (4).

Závěr

Poselstvím kazuistiky je, že žádná laboratorní patologie by neměla být jen tupě korigo-

vána, ale měla by být i řádně dovyšetřena na základě odpovídajících doporučení (v tomto případě výpočet aniont gapu v séru a v moči),

protože jedině tak může být odhalena vyvolávající příčina a v ideálním případě i zvolena specifická léčba.

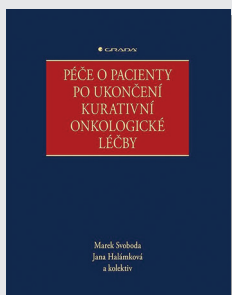
LITERATURA

1. Onkopedia – Ewing Sarkom. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/ewing-sarkom/@guideline/html/index.html>.
2. AWMF – Ewing Sarkom. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-006l_S1_Ewing-Sarkom-Kinder_Jugendliche_2022-02_01.pdf.
3. Holoxan – Příbalová informace. Available from: https://www.baxter-vpois.cz/pil/holoxan_500mg_1g_2g_pil.pdf.

4. Innere Medizin – eine vorlesungsorientierte Darstellung 2019, Dr. med. Gerd Herold und Mitarbeiter: Wasser – und Elektrolythaushalt. Herausgeber: Gerd Herold, Köln; 2019:571-590.
5. Nextlab. Available from: <https://www.nextlab.cz/biolab-kt-laboratorni-prirucka/MEACO.htm>.
6. Renální toxicita vysokých dávek ifosfamidů u pacientů s Ewingovým sarkomem/PNET. Onkologie. 2009;3(4):224-226. Available from: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/04/05.pdf>.

7. Ho PT, Zimmerman K, Wexler LH, et al. A prospective evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children and young adults. Cancer. 1995;76(12):2557-2564. doi: 10.1002/1097-0142(19951215)76:12<2557:aid-cn-cr2820761223>3.0.co;2-9. PMID: 8625085.
8. Euro Ewing 2012. Available from: <https://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/trials/crctu/ee2012/EE2012-Protocol-version-5.0-02Jun2017.pdf>.

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 projevěn 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 Žikán 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 Žikánem, 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

Cemiplimab v léčbě lokoregionálně metastazujícího kožního spinocelulárního karcinomu

Linda Řandová

Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Předložená kazuistika popisuje případ pacienta s opakovaně recidivujícím lokoregionálně metastazujícím spinocelulárním kožním karcinomem levého ušního boltce, u něhož bylo po vyčerpání možností chirurgické léčby a aktinoterapie přistoupeno k imunoterapii cemiplimabem. Po absolvování 10 dávek bylo dosaženo kompletní remise a terapie byla na přání pacienta přerušena. Tři měsíce po přerušení léčby trvá klinicky i radiologicky kompletní remise onemocnění.

Klíčová slova: lokoregionálně metastazující kožní spinocelulární karcinom, recidiva onemocnění, aktinoterapie, cemiplimab.

Cemiplimab in the treatment of locoregionally metastasizing cutaneous squamous cell carcinoma

The presented case report describes the case of a patient with repeatedly recurring locoregionally metastasizing squamous cell skin carcinoma of the left auricle, who was treated with cemiplimab immunotherapy after exhausting the possibilities of surgical treatment and actinotherapy. After completing 10 doses, complete remission was achieved, and therapy was discontinued at the patient's request. Complete clinical and radiological remission of the disease lasts 3 months after stopping treatment.

Key words: locoregionally metastasizing cutaneous squamous cell carcinoma, disease recurrence, actinotherapy, cemiplimab.

Úvod

Kožní spinocelulární karcinom (cSCC – cutaneous squamous cell carcinoma) patří spolu s bazocelulárním karcinomem mezi nejčastěji se vyskytující kožní nádory, jejichž incidence trvale stoupá. Prognóza onemocnění je dána rizikovostí karcinomu, povětšinou však bývá příznivá. Více než 90 % pacientů s diagnózou cSCC přežívá 5 let, naopak u méně než 4 % pacientů dojde ke vzniku vzdálených metastáz (1). Karcinomy s vysokým rizikem recurence, tzv. vysoce rizikové (high-risk), jsou definovány velikostí tumoru nad 2 cm, lokalitou na spánku, ušním boltci či rtu, nízkou diferenciací, invazí do koria hloubky větší než 6 mm, perineurálním šířením, desmoplazií a imunosupresí u pacienta. Nejsou-li výše popsány známky přítomny, jedná se o karcinom

tzv. nízké rizikový (low-risk) (2). Dle rizikovosti cSCC se liší doporučení pro následné sledování pacientů. Vyšetření v rámci dispenzarizace by mělo u pacientů s nízké rizikovým cSCC zahrnovat fyzikální vyšetření s vyšetřením kožního krytu a palpací spádových lymfatických uzlin, u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem také sonografické vyšetření spádových lymfatických uzlin, případně CT, PET/CT nebo MR vyšetření dle uvážení klinického lékaře. Kožní spinocelulární karcinom se může chovat lokálně agresivně (lokálně pokročilý cSCC) nebo může dojít k jeho šíření do lymfatických uzlin (lokoregionálně metastazující cSCC) či vzdálených orgánů (metastazující cSCC). Aktuální staging se řídí systémy AJCC8 (American Joint Committee on Cancer 8th edition), UICC (Union for International Cancer

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(4):275-278

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.057>

Článek přijat redakcí: 15. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 4. 7. 2024

MUDr. Linda Řandová

linda.randova@vfn.cz

Control 8th edition) a BWH (Brigham and Women's Hospital system) (1). Primární léčbou cSCC zůstává chirurgická excize s cílem dosažení negativních resekčních okrajů. Vyšetření sentinelové uzliny není doporučeno. Kurativní radioterapie je indikována u pacientů s inoperabilním cSCC nebo u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro chirurgický výkon. Imunoterapie cemiplimabem, monoklonální protilátkou namířenou proti receptoru programované buněčné smrti 1 (programmed cell death protein 1, PD 1), je v první linii systémové léčby indikována u pacientů s lokálně pokročilým či metastazujícím cSCC, kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgický výkon či radioterapii. V dalších liniích léčby může být využita chemoterapie (nejčastěji cisplatina či 5-fluorouracil), v zahraničí jsou využívány protilátky proti receptoru pro epidermální růstový faktor (cetuximab) (3).

Kazuistika

Pacientem byl 72letý muž, bez pozoruhodné rodinné anamnézy, diabetik 2. typu léčený perorálními antidiabetiky dapagliflozinem, metforminem a gliklazidem, pro proběhlou hlubokou žilní trombózu užíval warfarin, pro arteriální hypertenzi telmisartan, amlodipin a acebutolol, z důvodu hypercholesterolemie byl léčen atorvastatinem. V dermatoonkologické ambulanci byl poprvé vyšetřen v prosinci 2021 pro asi šest měsíců trvající erodované ložisko v oblasti kraniální poloviny levého ušního boltce celkové velikosti nad 4 cm, která se zvětšovala a intermitentně krvácelo (Obr. 1). Klinicky bylo pomýšleno na bazocelulární či

spinocelulární karcinom a byla provedena subtotální resekce ušního boltce. Histopatologické vyšetření prokázalo invazivní dlaždicobuněčný karcinom kůže, stupně diferenciace G3, s hloubkou invaze 7 mm s postižením hlubokých struktur. Resekční okraje byly hodnoceny jako negativní. Vzhledem k lokalitě na ušním boltci, rozsahu ložisek nad 2 cm, hloubce invaze vyšší než 6 mm a stupni diferenciace G3 byl nález hodnocen jako high-risk cSCC. Doplněné sonografické vyšetření krku a RTG vyšetření hrudníku neprokázalo patologický nález. Jednalo se o stadium III pT3N0M0. Pacient z důvodu nemožnosti dojíždění do dermatoonkologické ambulance žádal dispenzarizaci na ORL v místě bydliště. Dva měsíce po resekci došlo ke vzniku erytémových papul na rezidu levého boltce, pacient však lékaře nevyhledal, v domácím prostředí na oblast papul aplikoval vodu po holení Pitralon. Dalších šest měsíců docházelo k postupné progresi lokálního nálezu, což pacienta v srpnu 2022 přivedlo k vyšetření v dermatoonkologické ambulanci, kde byla vyjádřena suspekce na recidivu cSCC rezidua levého boltce, která byla následně verifikována též histopatologicky (Obr. 2). CT vyšetření hlavy, krku, hrudníku, břicha a malé pánve prokázalo v podkoží báze levého boltce tumorózní formaci velikosti 22 × 17 × 24 mm, která byla v kontaktu se zevním zvukovodem, ventrálně od levého ušního boltce v kožní a podkožní vrstvě byla popsána další tumorózní formace v rozsahu 55 × 63 mm propagující se kožním krytem a dále velmi suspektně patologicky infiltrované uzliny v levostranné příušní žláze a jejím okolí, vzdálené metastázy prokázá-

ny nebyly. Na základě výsledku CT vyšetření bylo vysloveno podezření na lokoregionálně metastazující cSCC. Nález nebyl vyhodnocen jako operabilní a pacientovi byla doporučena kurativní radioterapie. Pacient v říjnu 2022 absolvoval radioterapii v celkové dávce 25 × 2 Gy plus boost 3 × 2 Gy, dle kontrolního CT vyšetření v odstupu 3 měsíců byly v terénu pooperačních a postradiačních změn v okolí levého boltce popsány nejasné diskrétní reziduální změny, bez zjevné výraznější tumorózní formace, bez lymfadenopatie či známek generalizace. Klinicky byla patrna výrazná regrese lokálního nálezu a pacient byl nadále dispenzarizován v dermatoonkologické ambulanci. Za další dva měsíce došlo k rozvoji lokální recidivy cSCC na krku těsně pod rezidu levého ušního boltce, jež byla histopatologicky verifikována. Pacientovi byla nabídnuta možnost imunoterapie cemiplimabem, kterou však pro obtížné dojíždění a časovou náročnost odmítl. Bylo proto přistoupeno ke snaze o radikální excizi nově vzniklého ložiska karcinomu, nicméně těsně před plánovaným výkonem byl zjištěn vznik minimálně dvou drobnějších ložisek suspektních z další lokální recidivy cSCC (Obr. 3). Stav byl vyhodnocen jako inoperabilní a od výkonu bylo ustoupeno. S pacientem a jeho rodinou byla opětovně probírána možnost imunoterapie jako optimální léčba vzhledem k inoperabilitě nálezu a vyčerpaným možnostem radioterapie. Pacient s léčbou souhlasil i s ohledem na rozvoj výrazných bolestí oblasti karcinomu, které si žádaly eskalaci analgetické léčby. Pacient byl indikován k imunoterapii cemiplimabem v dávce 350 mg à 3 týdny, spl-

Obr. 1. První recidiva spinaliomu levého boltce – stav před radioterapií



Obr. 2. Spinaliom levého boltce – stav před resekci



Obr. 3. Druhá recidiva spinaliomu levého boltce – stav po radioterapii**Obr. 4.** Kompletní remise – stav po imunoterapii

ňoval požadovaná pravidla úhrady a terapie v tomto schématu byla zahájena v květnu 2023. Po aplikaci 5. dávky byla klinicky patrná regrese popisovaných ložisek cSCC, jež byla potvrzena též radiologicky. Po 8. dávce nález klinicky imponoval pouze jako jizevnatá tkáň v místech předchozích ložisek cSCC. Pacient absolvoval další dvě dávky imunoterapie cemiplimabem, po nichž bylo provedeno kontrolní CT vyšetření, které potvrdilo kompletní remisi onemocnění. Na přání pacienta a vzhledem k příznivé klinické i radiologické odpovědi byla léčba po aplikaci 10 dávek cemiplimabu v listopadu 2023 přerušena. Po celou dobu léčby nebyl zaznamenán žádný nežádoucí účinek, pravidelně před každou dávkou imunoterapie byla prováděna laboratorní vyšetření zahrnující základní biochemické vyšetření, včetně hormonů štítné žlázy, ranního kortizolu, pankreatických enzymů a CK-MB (myokardiální izoenzym kreatinkinázy). Pacientovi byla postupně snižována dávka analgetik, celkově se cítí lépe. Kontrolní CT vyšetření v odstupu 3 měsíců od přerušení imunoterapie prokázalo přetrvávající kompletní remisi onemocnění, jež byla patrná i při klinickém vyšetření (Obr. 4). Další kontrola včetně CT vyšetření je plánována opět za 3 měsíce. V případě recidivy onemocnění bude zvažováno znovuzahájení imunoterapie cemiplimabem.

Diskuze

Cemiplimab je plně humánní monoklonální protilátka, která je v ČR od 1. 1. 2021 plně hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění u dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cSCC, kteří nejsou kandidáty pro kurativní operaci či

radioterapii. Aktuálně je v ČR jedinou schválenou systémovou léčbou pro tyto pacienty. Po splnění indikačních kritérií může léčba pokračovat do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity, maximálně však po dobu dvou let. Aplikuje se v dávce 350 mg každé 3 týdny (4). Účinnost této terapie byla prokázána v klinické studii fáze II Empower-CSCC-1. Celkem 193 pacientů (115 s metastazujícím cSCC a 78 s lokálně pokročilým cSCC), průměrného věku 72 let (36–96 let), s významnou převahou mužů (83,4 %), bylo randomizováno do 3 skupin. Skupina 1 zahrnovala pacienty s metastazujícím cSCC, kteří byli léčeni cemiplimabem v dávce 3 mg/kg à 2 týdny po dobu maximálně 96 týdnů; skupina 2 pacienty s lokálně pokročilým cSCC léčené ve stejném schématu jako pacienti ve skupině 1; skupina 3 pacienty s metastazujícím cSCC léčené cemiplimabem v režimu 350 mg à 3 týdny po dobu maximálně 54 týdnů. Léčba probíhala do progresu onemocnění, nevladatelné toxicity nebo dokončení dávkovacího schématu. Primárním cílovým ukazatelem byla celková četnost odpovědí (ORR – overall response rate), jež dosahovala 50,8 % ve skupině 1; 44,9 % ve skupině 2; 46,4 % ve skupině 3. Medián doby dosažení léčebné odpovědi byl méně než 2 měsíce. Jedním ze sekundárních cílových ukazatelů byla doba trvání léčebné odpovědi (DOR – duration of response), které nebylo ve skupině 1 dosaženo; ve skupině 2 byl medián DOR 41,9 měsíců; ve skupině 3 41,3 měsíců. V odstupu 48 měsíců přežívalo celkem 61,8 % pacientů (celkové přežití, overall survival, OS). Nejčastějším nežádoucím účinkem byla únava (34,7 %). Tato klinická studie

prokázala nejenom účinnost terapie, ale také dlouhodobé přetrvávání léčebných odpovědí a bezpečnost terapie při současném zlepšení kvality života (5).

Předmětem dalšího výzkumu je také využití imunoterapie v neoadjuvantní indikaci. U pacientů s rozsáhlým primárním tumorem může být resekce R0 obtížně dosažitelná nebo by v některých případech chirurgické řešení přineslo signifikantní zhoršení funkce či vzhledu postižené anatomické oblasti. Navíc i přes adekvátní léčbu lokálně pokročilého cSCC dochází u více než 30 % pacientů k další recidivě onemocnění (6, 7). Využití cemiplimabu v neoadjuvantní léčbě si slibuje obrát v průběhu onemocnění u pacientů s lokálně pokročilým cSCC. Na výsledky klinických studií však je potřeba ještě vyčkat.

Závěr

Výše popsaná kazuistika udává příklad pacienta s vysoce rizikovým opakovaně recidivujícím spinocelulárním karcinomem levého ušního boltce. Primární tumor byl léčený chirurgicky radikální excizí, po 3 měsících však došlo k rozvoji lokoregionální recidivy, která byla léčena kurativní radioterapií. Po proběhlé aktinoterapii došlo k dalšímu časnému relapsu onemocnění během 3 měsíců. S ohledem na inoperabilitu nálezu a vyčerpané možnosti aktinoterapie bylo přistoupeno k imunoterapii cemiplimabem. Pacient bez komplikací absolvoval celkem 10 dávek, po nichž bylo dosaženo kompletní remise. Vzhledem k tomuto nálezu a na přání pacienta byla imunoterapie přerušena a pacient je nadále dispenzarizován v dermatoonkologické ambulanci.

LITERATURA

1. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention. Eur J Cancer. 2020;128:60-82.
2. Důra M. Cemiplimab. Remedia. 2021;31:455-460.
3. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European Derma-

- tology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. Eur J Cancer. 2020;128:83-102.
4. SPC Libtayo. Available from: Libtayo, INN-cemiplimab (europa.eu) Libtayo, INN-cemiplimab (europa.eu).
5. Migden MR, Schmuls C, Khushanlani N, et al. Phase II study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squa-

- mous cell carcinoma (CSCC): Final analysis from EMPOWER-CSCC-1 groups 1, 2 and 3. Ann Oncol. 2022;33 (suppl_7):S-356-S409.
6. Lorini L, Alberti A, Bossi P. Advanced CSCC Management in Immunotherapy Era: Achievements and New Challenges. Dermatol Pract Concept. 2023;13(4):e2023251.
7. Neil DG, David MM, Nikhil IK, et al. Neoadjuvant Cemiplimab for Stage II to IV Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. N Eng J Med. 2022;387:17.

Připravujeme do příští Onkologie

2024
5

HLAVNÍ TÉMA – NOVÉ MOŽNOSTI V DIAGNOSTICE A TERAPII KARCINOMU OVARIA

- HIPEC – kazuistika ovariálního karcinomu
- Hypertermická intraperitoneální chemoterapie v léčbě pokročilého ovariálního karcinomu – nový trend, anebo slepá cesta?
- Serózní tubární intraepiteliální karcinom a postup při jeho náhodném nález
- Náhodný nález adenokarcinomu děložního čípku po komplikaci císařského řezu – komentovaná kazuistika
- Imunoterapie v léčbě karcinomu děložního hrdla
- PARP inhibitory v terapii pokročilého, metastatického nebo recidivujícího karcinomu endometria

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Inovace a vývoj v terapii chronické lymfocytární leukemie
- Nový druh dlouhodobého žilního vstupu pro onkologické pacienty

SDĚLENÍ Z PRAXE

- Emicizumab v léčbě získané hemofilie A – naše první zkušenost
- Časná oční toxicita cílené léčby metastazujícího melanomu

Přinášíme také zajímavá suplementa, nové publikace a mnoho dalších zajímavostí z oboru ...

▼
VYCHÁZÍ
V
PROSINCI

 **SOLEN**
let s vámi

Fruchintinib v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu

Stanislav Batko

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

Systémová léčba metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) využívá cytostatickou, cílenou léčbu a imunoterapii. Blokáda neoangiogeneze je u mCRC využívána již dvě dekády. Fruchintinib je novým tyrosinkinázovým inhibitorem zaměřeným na blokádu receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR) 1–3, který v populaci silně předlčených pacientů proti placebu prokázal statisticky signifikantní přínos v celkovém přežití, přičemž je spojen s příznivým, dobře zvladatelným profilem vedlejších účinků a je novým léčebným standardem ve čtvrté a vyšší linii terapie mCRC.

Klíčová slova: metastatický kolorektální karcinom, fruchintinib.

Role of Fruquintinib in metastatic colorectal cancer

The systemic treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) includes the use of cytostatics, targeted therapy, and immunotherapy. Neoangiogenesis blockade has been a part of mCRC treatment for two decades. Fruquintinib, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 1–3 blockade, significantly improved overall survival compared to a placebo in a heavily pretreated patient population. It also comes with a favourable, well-managed side-effect profile and is now the new standard of care for fourth line therapy for mCRC.

Key words: metastatic colorectal cancer, Fruquintinib.

Úvod

Aktuální statistiky nádorových onemocnění z roku 2022 umísťují v parametru incidence kolorektální karcinom na třetí místo po karcinomech plic a nádorech prsu (1). Tato jednotka tudíž tvoří 9,6 % všech nových malignit a podílí se 9,3 % na úmrtích na nádorová onemocnění, což promítnuto do absolutních čísel znamená 1,9 milionů nově diagnostikovaných pacientů a 900 tisíc, kteří na toto onemocnění zemřeli. Za posledních 20 let tak došlo k výraznému nárůstu incidence i mortality, neboť v roce 2002 byl reportován 1 milion nových případů a 700 tisíc úmrtí (2). Data z České republiky ukazují odlišnou dynamiku, neboť v posledních dvou dekáдах došlo k signifikantnímu poklesu incidence i mortality (3). Ze světových statistik vyplývá příznivý trend ve smyslu snižujícího se poměru zemřelých

proti nově diagnostikovaným, přesto u významné části pacientů s lokalizovaným onemocněním dochází po léčbě k relapsu a rozvoji metastatického onemocnění. V systémové léčbě metastatického kolorektálního karcinomu se uplatňuje chemoterapie, cílená léčba, imunoterapie a jejich kombinace (4). V klinické praxi je u většiny pacientů v rámci léčebného algoritmu napříč liniemi používána antiangiogenní terapie, reprezentovaná v současnosti bevacizumabem, afliberceptem nebo regorafenibem (4). Nově se naše léčebné možnosti rozrostly o preparát fruchintinib.

Klinická data fruchintinibu

Fruchintinib je malý tyrosinkinázový inhibitor inhibující VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3, vykazuje však také slabou inhibiční aktivitu RET, FGFR-1 a c-KIT. Farmakokinetické studie

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(4):279-282

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.058>

Článek přijat redakcí: 3. 9. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 9. 2024

MUDr. Stanislav Batko

stanislav.batko@fnmotol.cz

ukázaly dlouhý plazmatický poločas umožňující dávkování jednou denně, přičemž doporučily denní dávku 5 mg.

Studie FRESKO

Povzbudivé výsledky studie fáze Ib (5) u předléčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem vedly k realizaci multicentrické randomizované studie fáze III FRESKO (6). Vstupní kritéria zařazení vyžadovala předléčenost nejméně dvěma liniemi terapie pro metastatické onemocnění, věk 18–75 let, výkonnostní stav ECOG 0–1 a ejekční frakci levé komory (LVEF) $\geq 50\%$. Vylučovací kritéria zahrnovala pacienty s hypertenzí, proteinurií $\geq 2+$, jakékoliv aktuální či předchozí metastatické postižení mozku a komorbiditu spojené se zvýšeným rizikem gastrointestinálního krvácení či perforace. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k podání fruchintinibu v dávce 5 mg jedenkrát denně po dobu 21 dní v rámci 28denního cyklu léčby, nebo k podání placeba ve stejném režimu. Léčba probíhala do progresse, nezvladatelné toxicity či odvolání souhlasu pacienta. Primárním cílem studie bylo celkové přežití, mezi sekundární cíle patřilo přežití bez progresse, četnost objektivních odpovědí, četnost kontroly onemocnění, trvání odpovědi, trvání stabilizace onemocnění a bezpečnostní profil. Ve studii nebyl povolen přechod mezi rameny po progresi. Celkově bylo mezi lety 2014 až 2016 zařazeno 416 pacientů, z toho 278 k aktivní léčbě a 138 k podání placeba. V rameni léčeném fruchintinibem došlo ke statisticky signifikantnímu prodloužení mediánu celkového přežití na 9,3 měsíce v porovnání s 6,57 měsíce v rameni s placebem korespondující s 35% poklesem rizika úmrtí (HR 0,65 [95% CI, 0,51–0,83]; $p < 0,001$). Medián přežití bez progresse při léčbě fruchintinibem činil 3,71 měsíce oproti 1,84 měsíce u placeba (HR 0,26 [95% CI, 0,21–0,34]; $p < 0,001$). Fruchintinib navodil kontrolu onemocnění u 62,2% pacientů v porovnání s 12,3% v placebo rameni. Nejčastější nežádoucí příhody jakéhokoliv stupně při léčbě fruchintinibem zahrnovaly rozvoj arteriální hypertenze u 55,4% pacientů, hand-foot syndrom u 49,3%, proteinurie u 42,1% pacientů. Nežádoucí příhody stupně 3–4 reportované při léčbě fruchintinibem seřazené dle četnosti zahrnovaly arteriální hypertenzi (21,2%), hand-foot syndrom (10,8%) a proteinurii (3,2%).

Tab. 1. Demografické charakteristiky studiové populace

Parametr n (%)		Fruchintinib + BSC n = 461	Placebo + BSC n = 230
Věk	Medián (rozpětí) ≥ 65 let	64 (56–70) 214 (46)	64 (56–69) 111 (48)
Pohlaví	Ženy Muži	216 (47) 245 (53)	90 (39) 140 (61)
Region	Severní Amerika Evropa Japonsko Austrálie	82 (18) 329 (71) 40 (9) 10 (2)	42 (18) 166 (72) 16 (7) 6 (3)
ECOG PS	0 1	196 (43) 265 (57)	102 (44) 128 (56)
Primární místo při první diagnóze	Levá část tračníku Pravá část tračníku Levý i pravý tračník Neznámá lokalizace v tračníku Rektum	192 (42) 97 (21) 4 (1) 25 (5) 143 (31)	92 (40) 53 (23) 2 (1) 13 (6) 70 (30)
Jaterní metastázy	Ano Ne	339 (74) 122 (26)	156 (68) 74 (32)
Doba trvání metastatické nemoci	≤ 18 měsíců > 18 měsíců	37 (8) 424 (92)	13 (6) 217 (94)
RAS status	Wild type Mutovaný	170 (37) 291 (63)	85 (37) 145 (63)
BRAF V600E mutace	Ne Ano Jiné/neznámo	401 (87) 7 (2) 53 (11)	198 (86) 10 (4) 22 (10)
Předchozí linie léčby (metastatické onemocnění)	Medián (rozpětí) ≤ 3 > 3	4 (3–6) 125 (27) 336 (73)	4 (3–6) 64 (28) 166 (72)
Předchozí terapie	VEGF inhibitor EGFR inhibitor	445 (97) 180 (39)	221 (96) 88 (38)
Předchozí trifluridin/ tipiracil nebo regorafenib	Trifluridin/tipiracil Regorafenib Obojí	240 (52) 40 (9) 181 (39)	121 (53) 18 (8) 91 (40)

Ukončení léčby v důsledku nežádoucí příhody nastalo u 15,1% pacientů v aktivním rameni oproti 5,8% pacientům s placebem. Přerušeni léčby či redukce dávky fruchintinibu byly zaznamenány u 47,1% pacientů.

Studie FRESKO měla několik slabin; první spočívala v nízkém počtu pacientů předléčených cílenou léčbou zejména antiangiogenními preparáty. Dále v době publikace výsledků studie FRESKO již byly v reálné klinické praxi používány léčebné alternativy jako regorafenib nebo trifluridin/tipiracil, a proto byla volba placeba do srovnávacího ramene designově zastaralá. Nejdůležitější limitací představovala čistě čínská kohorta pacientů.

Studie FRESKO-2

Odpovědi na tyto skutečnosti byla multicentrická, mezinárodní studie fáze III FRESKO-2 (7), v níž byli zařazení pacienti ve 124 centrech napříč Evropou, Severní Amerikou, Asií a Austrálií. Základním rozdílem v designu nad rámec předléčenosti oxaliplatinou, 5-fluorouracilem, irinotekanem anti-VEGF terapií

a anti-EGFR terapií u RAS wildtype nádorů představovala podmínka předléčenosti trifluridin/tipiracilem a/nebo regorafenibem ve třetí linii a také v rámci molekulárních subtypů imunoterapií u nádorů s mikrosatelitovou instabilitou/deficitem mismatch repair genů (MSI/dMMR) a BRAF cílenou léčbou u BRAF V600E mutovaných nádorů. Stejně jako ve studii FRESKO byli vhodní pacienti přiřazeni v poměru 2:1 do aktivního ramene s fruchintinibem, nebo do ramene s placebem v dávkovacím režimu 5 mg jedenkrát denně po dobu 21 dnů a následných 7 dní pauzy. Ani v této studii nebyl povolen přechod mezi rameny po progresi. Primárním cílem studie bylo opět celkové přežití, sekundární cíle pak zahrnovaly přežití bez progresse, četnost objektivních odpovědí, četnost kontroly onemocnění, trvání odpovědi, bezpečnost a kvalitu života.

Do studie bylo nakonec mezi srpnem 2020 až prosincem 2021 zařazeno 691 pacientů, z toho 461 k podání fruchintinibu a 230 k podání placeba. Nejvyšší zastoupení pacientů měla se 71,6% Evropa, následovaná Severní

Amerikou s 18 % pacientů a 9 % zastoupení asijské populace. Ve studiové populaci byli pacienti předléčení anti-VEGF terapií 96 %, a anti-EGFR terapií v 39 %, což korespondovalo s 37 % zastoupením RAS wildtype onemocnění. BRAF mutace byla přítomna u 2,4 % a MSI/dMMR u 1,3 % pacientů. Medián předchozích léčebných linií činil 4 (3–6), přičemž 52 % pacientů před vstupem do studie podstoupilo terapii samotným trifluridin/tipiracilem, 8 % pak samotným regorafenibem a 39 % pak oběma léčiv.

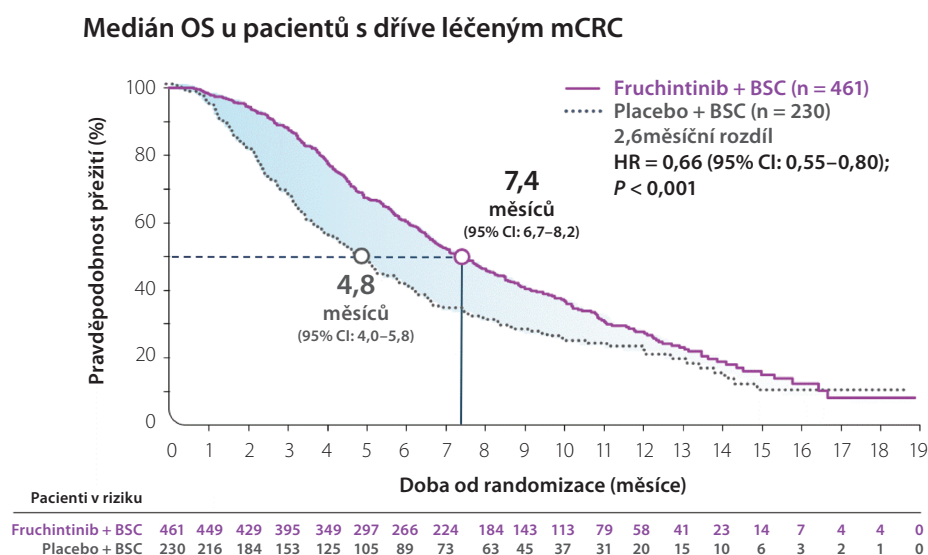
Léčba fruchintinibem byla v porovnání s placebem spojena se statisticky signifikantním prodloužením mediánu celkového přežití na 7,4 měsíce oproti 4,8 měsíce u placeba, a došlo tudíž k 34 % snížení rizika úmrtí (HR 0,66, CI 0,55–0,80), $p < 0,0001$ (Graf 1). Také v dalších parametrech bylo zaznamenáno signifikantní zlepšení; medián přežití bez progresu činil v rameni s fruchintinibem 3,7 měsíce, u placeba 1,8 měsíce, léčba fruchintinibem byla spojena s 68 % snížením rizika progresu onemocnění (HR 0,32, CI 0,27–0,39, $p < 0,0001$). Podskupinové analýzy přežití bez progresu ukázaly konzistentní efekt napříč všemi zkoumanými podskupinami. Podskupinová analýza celkového přežití pak také prokázala efekt ve většině podskupin, kromě těch s velmi malými počty pacientů. Zásadní je potvrzení profitu fruchintinibu u pacientů předléčených anti-VEGF preparáty (HR 0,683 (0,565–0,827)) a také v situaci předchozí léčby jak samotným trifluridin/tipiracilem, tak i trifluridin/tipiracilem a regorafenibem. Podskupina předléčená samotným regorafenibem čítala velmi malý počet (58) pacientů, čímž lze vysvětlit absenci signifikantního benefitu. Nejčastější odpověď na léčbu fruchintinibem byla stabilizace onemocnění, která byla zaznamenána u 54 % pacientů v aktivním rameni, zatímco v rameni s placebem nastala u 16 % pacientů. Nebyly reportovány žádné kompletní odpovědi v žádné z léčebných ramen a parciální odpověď byla popsána u 2 % pacientů v aktivním rameni a žádného pacienta s placebem. Kontroly onemocnění bylo dosaženo u 56 % pacientů s fruchintinibem a 16 % pacientů s placebem. Pozoruhodné je trvání odpovědi na léčbu fruchintinibem, jenž činilo 10,7 měsíce, oproti 2,1 měsícům u placeba. Bezpečnostní profil fruchintinibu byl v souladu s výsled-

ky předchozích studií, nejčastější nežádoucí příhody (Tab. 2) zahrnovaly arteriální hypertenzi, astenii, průjem a hand-foot syndrom. Proteinurie byla zaznamenána u 18 % pacientů, avšak pouze u 2 % dosáhla závažnost grade ≥ 3 , pokles ejekční frakce levé komory byl zaznamenán u 1 % pacientů, čímž se nelišil od kontrolního ramene s placebem s 1 % výskytu. Perforace gastrointestinálního traktu byly zaznamenány u 4 % pacientů, z toho u 2 % grade ≥ 3 . V rameni s fruchintinibem došlo k přerušení dávky v důsledku nežádoucích příhod u 47 % pacientů, zatímco redukce dávky byla provedena u 24 % pacientů, a to z důvodu hand-foot syndromu, arteriální hypertenze a astenie. Podíly pacientů, kteří ukončili léčbu v důsledku nežádoucích příhod, byly v obou ramenech obdobné (21 % při fruchintinibu vs. 20 % u placeba).

Závěr

Antiangiogenní terapie se v léčbě kolorektálního karcinomu úspěšně uplatňuje již od roku 2004, kdy kombinace bevacizumabu s chemoterapií v první linii léčby prokázala zlepšení celkového přežití (8). Potvrzení benefitu přinesly také studie v druhé (9–11) a třetí linii (12) léčby metastatického onemocnění. Pozoruhodné jsou však účinky fruchintinibu v rámci tyrosinkinázových inhibitorů, které jsou u této diagnózy zastoupeny pouze regorafenibem na základě výsledků studie CORRECT (13). Naproti tomu řada dalších studií s jinými zástupci tyrosinkinázových inhibitorů zahrnující axitinib (14), sorafenib (15) nebo sunitinib (16) nepřinesla důkazy o účinnosti. Mechanismus účinku fruchintinibu zaměřený na inhibici VEGFR 1–3 s potlačenou tyrosinkinázovou aktivitou na jiných receptorech

Graf 1. Medián celkového přežití



Tab. 2. Shrnutí nejvýznamnějších nežádoucích příhod ve studii FRESKO-2

Nežádoucí účinky vyskytující se u ≥ 15 % pacientů ve FRESKO-2				
Nežádoucí účinek	Fruchintinib + BSC (n = 456)		Placebo + BSC (n = 230)	
	Všechny stupně (%)	Stupně 3/4 (%)	Všechny stupně (%)	Stupně 3/4 (%)
Hypertenze	37	14	9	1
Astenie	34	8	23	4
Snížená chuť k jídlu	27	2	17	1
Průjem	24	4	10	0
Hypotyreóza	21	<1	<1	0
Únava	20	4	16	1
Syndrom ruka-noha	19	6	3	0
Bolest břicha	18	3	16	3
Nauzea	17	1	18	1
Proteinurie	17	2	5	1
Zácpa	17	<1	10	0
Porucha hlasu	16	0	5	0
Stomatitida	15	2	3	<1

prokázal přínos v přežití, a navíc je spojen s příznivým a zvladatelným bezpečnostním profilem. Řada pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem se navíc díky po-

krokům v algoritmech systémové léčby, ale i většímu zapojení lokálních léčebných metod dostane do situace, kdy zůstávají ve velmi dobrém výkonnostním stavu, avšak nezbyvají

žádné možnosti léčebného ovlivnění onemocnění. Fruchintinib představuje další naději pro pacienty s metastatickým kolorektálním karcinomem na prodloužení života.

LITERATURA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002†. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2005;55:74-108. <https://doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74>.
3. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Brno: Masarykova univerzita; 2005. [cit. 2024-9-09]. Available from: http://www.svod.cz/Verze_7.0 [2007].
4. Yoshino T, Cervantes A, Bando H, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2023;8(3):101558. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101558. Epub 2023 May 24. PMID: 37236086; PMCID: PMC10220270.
5. Xu RH, Li J, Bai Y, et al. Safety and efficacy of fruquintinib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: a phase Ib study and a randomized double-blind phase II study. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):22.
6. Li J, Qin S, Xu RH, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESKO randomized clinical trial.

- JAMA. 2018;319(24):2486-2496.
7. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. FRESKO-2 Study Investigators. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESKO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2023;402(10395):41-53. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00772-9. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37331369.
8. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-2342. doi: 10.1056/NEJMoa032691. PMID: 15175435.
9. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):29-37.
10. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(28):3499-3506.
11. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. RAISE Study Investigators. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy

- with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):499-508. doi: 10.1016/.
12. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2023;388(18):1657-1667.
13. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23177514.
14. Infante JR, Reid TR, Cohn AL, et al. Axitinib and/or bevacizumab with modified FOLFOX-6 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase 2 study. *Cancer*. 2013;119(14):2555-2563. doi: 10.1002/cncr.28112. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23605883.
15. Tabernero J, Garcia-Carbonero R, Cassidy J, et al. *Clin Cancer Res*. May 1 2013;19(9):2541-2550.
16. Carrato A, Swieboda-Sadlej A, Staszewska-Skurczynska A, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Plus Either Sunitinib or Placebo in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(10):1341-1347.

VĚRNÝM ČTENÁŘŮM



SUPPLEMENTUM

Naše první zkušenosti s léčbou přípravkem Padcev

Eva Kindlová, Jindřich Kopecký, Lenka Ostřížková, Kateřina Pejřová, Šárka Stuhlová, Hana Študentová



LÉČBA POUZE 1 ROK SLEDOVÁNÍ PO DOBU AŽ 10 LET

Dosažení dlouhodobého **RFS 48 %** v 10 letech¹
Dosažení dlouhodobého **DMFS 63 %** v 10 letech¹
Jediná adjuvantní léčba melanomu stadia III s daty o OS za **10 let**¹
Bezpečnostní profil s **reverzibilními NÚ**¹

DLOUHODOBÁ ÚČINNOST S PREDIKOVATELNÝM BEZPEČNOSTNÍM PROFEM S REVERZIBILNÍMI NÚ¹

* první klinická studie fáze III (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01682083>)

NÚ, nežádoucí účinek; DMFS, přežití bez vzdálených metastáz, OS, celkové přežití; RFS, přežití bez relapsu.

Reference: 1. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Final results for adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med.* Publikováno 19. června 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2404319.

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

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabrafenib-mesilat 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 užívávaného 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 mlsat s potravou nebo nápoji. Dabrafenib je třeba užívat nejméně 1 hodinu před jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle a mezi jednotlivými dávkami je třeba ponechat interval přibližně 12 hodin. Ke zjištění 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 nepříjemná 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 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 dvířkovým 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 mimokožních lokalizacích. U 1 % pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem v klinických studiích byly zaznamenány závažné neinfekční febrilie, které byly doprovázeny těžkou zúžlostí, dehydratací, hypotenzí a/nebo akutním renálním selháním prerenálního původu u subjektů s původně normálními renálními funkcemi. Pokud je tělesná teplota pacienta $\geq 38^\circ\text{C}$, léčba má být přerušena. U pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem byly zaznamenány případy kožního spinocelulárního karcinomu (cSCC), 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 vyskytl hemoragický příhod a fatální hemoragie. V souvislosti s trametinibem užíváním v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, vysoký intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonitidy, vyrážky a rhabdomyolýzy. Pokud se u pacientů v průběhu užívání dabrafenibu s trametinibem objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombozy, 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 hemofagocytická 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, neladonazol, klaritromycin, ritonavir, sachinavir, tilamutromycin, itraconazol, vorikonazol, atazanavir), je třeba dabrafenib užívat s opatrností. Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými indukci CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo fenzikla tekoucí (Hypericum perforatum)). Současné podávání dabrafenibu s warfarinem nebo s digoxinem může vést ke snížení expozice warfarinu, respektive digoxinu. Opakované podávání dabrafenibu 2 mg jednou denně společně s dabrafenibem 150 mg dvakrát denně nevedlo ke klinicky významným změnám C_{max} 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 dabrafenibu, 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 palmo-plantární erythrodysestezie, artralgie, bolest kožních, pyrexie, únavy, zimnice, astenie. Časté: kožní spinocelulární karcinom, seborrhoická keratóza, akrochordon (kožní přívěsky), bazocelulární karcinom, hypofosfátemie, hyperglykemie, "periferní neuropatie (včetně senzorické a motorické neuropatie)", zácpa, suchá kůže, pruritus, akcinická keratóza, kožní léze, erytém, fotosenzitivita, onemocnění podobné chřipce. **Návisť pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem:** Velmi časté: nazofaryngitida, závrať, 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, paronychie, pustulární vyrážka, neutropenie, anémie, trombocytopenie, leukopenie, dehydratace, hyponatremie, rozmažené vidění, poruchy vidění, uveitida, snížení ejekční frakce, "atroventrikulární blokáda", hypotenze, lymfédem, dušnost, suchý v ústech, stomatitida, akneiformní dermatitida, noční pocení, hyperhidróza, pankulitida, kožní fisury, zánět sliznice, otok obličejů, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatininkinázy v krvi. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Dostupné léčivé formy/velikosti balení:** Jedna lahvička obsahuje 28 nebo 120 tvrdých tobolek. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Registrační číslo:** EU/1/13/865/001-004. **Datum registrace:** 26. 8. 2013. **Datum poslední revize textu SPC:** 7. 8. 2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion 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 zkušeností s protinádorovou léčbou. Pacienti musí být potvrzenou mutací V600 genu BRAF pomocí validovaného testu. Doporučená zahajovací dávka trametinibu je 2 mg jednou denně. Doporučená zahajovací dávka dabrafenibu užívávaného 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 nepříjemná toxicita. Vyskytne-li se u pacienta spinocelulární karcinom (cSCC) 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 dít a mají se užívat bez jídla. Jakmile se objeví známky a příznaky naznačující vznik SCAR, je nutné léčbu ukončit. Při léčbě trametinibem v monoterapii nebo 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 hemofagocytická 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 efelného transportu P-gp, doporučuje se obezřetnost při současném podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory P-gp (např. verapamil, cyklosporin, ritonavir, chinidin, itraconazol). Trametinib může způsobit nezhodnotitelnou inhibici BCRP substrátů (např. pitavastatin) ve střevě, která může být minimalizována oddělením podání (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, neladonazol, klaritromycin, ritonavir, sachinavir, tilamutromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir). Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými indukci CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo fenzikla tekoucí (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 účinnou antikoncepci 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, zácpě a potížích se zrakem, které mohou tyto činnosti ovlivnit. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, suchý v ústech, vyrážka, akneiformní dermatitida, suchá kůže, pruritus, alopecie, únavy, periferní edém, pyrexie, zvýšení AST. Časté: folikulitida, paronychie, celulitida, pustulární vyrážka, anémie, hyperpigmentace, dehydratace, "periferní neuropatie (včetně senzorické a motorické neuropatie)", rozmažené vidění, poruchy vidění, dysfunkce ledvin, snížení ejekční frakce, bradykardie, lymfédem, pneumonitida, stomatitida, erytém, syndrom palmo-plantární erythrodysestezie, kožní fisury, popraskaná kůže, edém obličejů, zánět sliznice, astenie, zvýšení ALT, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi. **Návisť pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem:** Velmi časté: nazofaryngitida, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrať, abdominální bolest, erytém, artralgie, bolest kožních, svalové spazmy, zimnice, astenie, onemocnění podobné chřipce, zvýšení ALT, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatininkinázy v krvi. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **Dostupné léčivé formy/velikosti balení:** Lahvička obsahuje 7 nebo 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Registrační číslo:** 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:** 7. 8. 2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion 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.**

SCEMBLIX®

Vaše volba pro CML.

Když 2 TKI nestačí.³

SCEMBLIX® je první a jediný inhibitor specificky zaměřený na ABL1 Myristoylové vazebné místo (STAMP)¹⁻³

20 mg

40 mg

BID

2x denně

SCEMBLIX® po téměř dvou letech sledování nadále vykazuje klinicky a statisticky významně vyšší účinnost a lepší snášenlivost ve srovnání s bosutinibem.^{1,3,4}

Výsledky studie ASCEMBL s 233 dospělými pacienty s Ph+ CML-CP, dříve léčených ≥2 TKI:

157 pacientů léčeno léčivým přípravkem SCEMBLIX® v dávce 40 mg dvakrát denně a 76 pacientů dostávalo bosutinib v dávce 500 mg jedenkrát denně, dokud nedošlo k nepřijatelné toxicitě nebo selhání léčby.¹

INDIKACE léčivého přípravku SCEMBLIX® (asciminib) tablety³

SCEMBLIX® je inhibitor kináz indikovaný k léčbě dospělých pacientů s chronickou myeloidní leukémií s pozitivním filadelfským chromozomem (Ph+ CML) v chronické fázi (CP), kteří byli dříve léčeni dvěma nebo více inhibitory tyrosinkináz (TKI).

SCEMBLIX®
(asciminib) 20 mg, 40 mg tablety

Zkrácená informace o přípravku Scemblix® 20 mg potahované tablety Scemblix® 40 mg potahované tablety

Složení: Léčivá látka: asciminib 20 mg, asciminib 40 mg. **Indikace:** Přípravek Scemblix je indikován k léčbě dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi (Ph+ CML-CP), kteří byli dříve léčeni nejméně dvěma inhibitory tyrosinkinázy. **Dávkování:** Doporučená denní dávka je 40 mg dvakrát denně v přibližně 12hodinových intervalech. Pokud dojde k vynechání dávky o méně než přibližně 6 hodin, je třeba dávku užít a další dávku užít podle plánu. Pokud dojde k vynechání dávky ovíce než přibližně 6 hodin, je třeba dávku vynechat a další dávku užít podle plánu. Asciminib má být trvale vysazen u pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat dávku 20 mg dvakrát denně. Nejméně 2 hodiny před a 1 hodinu po užití asciminibu je třeba se vyhnout konzumaci jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky myelosuprese. Hladiny sérové lipázy a amylázy mají být během léčby asciminibem vyšetřovány měsíčně nebo dle klinické potřeby. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pankreatické toxicity. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba provádět častější sledování. Pokud je zvýšení sérové lipázy a amylázy doprovázeno abdominální bolestí, je třeba léčbu dočasně přerušit a zvážit vhodné diagnostické testy k vyloučení pankreatitidy. Před zahájením léčby asciminibem se doporučuje provést elektrokardiogram a dále v průběhu léčby dle klinické potřeby. Před užíváním asciminibu je třeba vyřešit hypokalcémii a hypomagnezémii a vše během léčby sledovat dle klinické potřeby. Během léčby asciminibem má být hypertenze a další kardiovaskulární rizikové faktory pravidelně monitorovány a řízeny standardní léčbou. Před zahájením léčby asciminibem mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu asciminibem, mají být pečlivě sledováni kvůli známým a příznakům aktivní infekce HBV během léčby a dále několik měsíců po ukončení léčby. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu a léčivých přípravků se známým rizikem *torsade de pointes*, jako jsou například bepridil, chlorochin, klarithromycin, halofantrin, haloperidol, methadon, moxifloxacin nebo pimozid. Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu se silnými induktoři CYP3A4 jako je například karbamazepin, fenobarbital, fenytoin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), jelikož mohou snižovat účinnost asciminibu. Opatrnosti je třeba také při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP3A4, o nichž je známo, že mají úzký terapeutický index, jako je například fentanyl, alfentanil, dihydroergotamin nebo ergotamin, dále pak při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP2C9 například fenytoin nebo warfarin, při souběžném podávání asciminibu se substráty OATP1B, BCRP nebo se substráty obou transportérů (př. sulfasalazin, methotrexát, pravastatin, atorvastatin, pitavastatin, rosuvastatin a simvastatin) a při současném podávání asciminibu se substráty P-gp (př. digoxin, dabigatran a kolchicin).

Těhotenství a kojení: Sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku mají během léčby asciminibem alespoň 3 dny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1 % otěhotnění). Podávání asciminibu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojeného novorozence/kojence má být kojení během léčby a alespoň 3 dny po ukončení léčby asciminibem přerušeno. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Asciminib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Doporučuje se však, aby se pacienti pocitující závratě, únavu nebo jiné nežádoucí účinky s potenciálním dopadem na schopnost bezpečně řídit nebo obsluhovat stroje těchto činností zdrželi, dokud nežádoucí účinky přetrvávají. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, trombocytopenie, neutropenie, anémie, dyslipidémie, bolest hlavy, závratě, hypertenze, dyspnoe, kašel, zvýšená koncentrace pankreatických enzymů, zvracení, průjem, nauzea, abdominální bolest, zvýšená hladina jaterních enzymů, vyrážka, pruritus, muskuloskeletální bolest, artralgie, únava, edém, horečka. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, chřipka, snížená chuť k jídlu, hyperglykémie, suché oči, rozmazané vidění, palpitace, pleurální výpotek, nekardiální bolest na hrudi, pankreatitida, zvýšené hladiny bilirubinu v krvi, kopřivka, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. **Další nežádoucí účinky** - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Přípravek Scemblix je dodáván v blistrech, balení obsahuje 60 potahovaných tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/22/1670/002, EU/1/22/1670/004. **Datum registrace:** 25.8.2022. **Datum poslední revize textu SPC:** 19.7.2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena.

Reference: 1. Réa D., Mauro M.J., et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021 Nov 25;138(21):2031-2041. 2. Manley P.W., Barys L., Cowan-Jacob S.W.: The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res*. 2020 Nov;98:106458. 3. Souhrn údajů o léčivém přípravku Scemblix® (SPC), datum poslední revize textu 19.7.2024, www.sukl.cz. 4. Hochhaus A., Réa D., Boquimpani C., et al.: Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia*. 2023 Mar;37(3):617-626.

Reference: 1. Réa D., Mauro M.J., et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021 Nov 25;138(21):2031-2041. 2. Manley P.W., Barys L., Cowan-Jacob S.W.: The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res*. 2020 Nov;98:106458. 3. Souhrn údajů o léčivém přípravku Scemblix® (SPC), datum poslední revize textu 19.7.2024, www.sukl.cz. 4. Hochhaus A., Réa D., Boquimpani C., et al.: Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia*. 2023 Mar;37(3):617-626.