

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Dlouhé nekódující RNA a karcinom z renálních buněk

Systémová léčba hepatocelulárního karcinomu

The first cancer patient with COVID-19 in Slovakia



Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495X. ISSN I802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO,
SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 33 | 2020 | číslo

5

PERJETA®
pertuzumab

Herceptin®
trastuzumab

DUÁLNÍ BLOKÁDA, PROVĚŘENÁ SYNERGIE.

CÍLEM JE VYLÉČIT!

**Léčba patientek s HER2-pozitivním
časným karcinomem prsu
s vysokým rizikem rekurence¹**

**Snížení rizika rekurence
o 28 % u patientek s N+^{2,*}**

Zkrácená informace o přípravku • **Perjeta 420 mg koncentrát pro infuzní roztok. Účinná látka:** pertuzumab. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/13/813/001. **Indikace:** Přípravek Perjeta je indikován k použití v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií. • k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním, lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence • k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence. Přípravek PERJETA je indikován k použití v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem u dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podávané přípravky a číslo šarže. Při použití léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně přípravku PERJETA, byl hlášen pokles ejekční frakce levé srdeční komory. Incidence symptomatické systolické dysfunkce levé komory srdeční byla vyšší u pacientů léčených přípravkem Perjeta v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií ve srovnání s trastuzumabem a chemoterapií. Přípravek PERJETA nebyl hodnocen u pacientů s hodnotou ejekční frakce levé srdeční komory $\leq 50\%$ před léčbou, s anamnézou městnavého srdečního selhání, s poklesem ejekční frakce levé srdeční komory na $\leq 50\%$ během předchozí adjuvantní léčby trastuzumabem nebo u pacientů se stavy, které mohou negativně ovlivnit činnost levé srdeční komory, nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinu $>360 \text{ mg/m}^2$ doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu. **Před použitím přípravku PERJETA s antracykliny má být pečlivě zváženo a vyhodnoceno kardiální riziko v závislosti na potřebě léčby individuálního pacienta.** Na základě farmakologických účinků anti-HER2 přípravků a antracyklinů lze očekávat zvýšené riziko kardiotoxicity při souběžném užívání přípravku Perjeta a antracyklinů než při následném užívání. U přípravku Perjeta byla pozorována závažná hypersenzitivita, včetně anafylaxe a příhod končící úmrtím. Při podání pertuzumabu se doporučuje pečlivé sledování pacienta během podávání a po dobu 60 minut po první infuzi a během podávání a podobu 30–60 minut po dalších infuzích. **Klinicky významné interakce:** Nebyly zjištěny žádné známky jakékoli farmakokinetické interakce mezi pertuzumabem a trastuzumabem, docetaxelem nebo dalšími cytostatiky. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 30\%$) z těchto společných údajů byly příjem, alopecie, nauzea, únava, neutropenie a zvracení. Nejčastějšími ($\geq 10\%$) nežádoucími účinky stupně 3 až 4 podle kritérií NCI-CTCAE byly neutropenie a febrilní neutropenie. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená úvodní dávka pertuzumabu je 840 mg podaná v intravenózní infuzi trvající 60 minut následovaná každé 3 týdny udržovací dávkou 420 mg podávanou po dobu 30 až 60 minut. Při podávání s pertuzumabem je doporučeno dodržovat třítydenní režim pro trastuzumab, který může být podán buď jako: • intravenózní infuze s úvodní dávkou trastuzumabu 8 mg/kg tělesné hmotnosti následovanou udržovací dávkou 6 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny, nebo jako • subkutánní injekce trastuzumabu ve fixní dávce (600 mg) každé tři týdny bez ohledu na tělesnou hmotnost pacienta. Podrobné informace o dávkování přípravku docetaxel najdete v SPC. Přípravek Perjeta a trastuzumab mají být podávány postupně a nesmí se mísit ve stejném infuzním vaku. Přípravek Perjeta a trastuzumab lze podávat v libovolném pořadí. Pokud je pacient léčen docetaxelem, má být podán po pertuzumabu a trastuzumabu. Po každé infuzi přípravku PERJETA a před zahájením další infuze trastuzumabu nebo docetaxelu se doporučuje období 30 až 60 minut sledování. Při neoadjuvantní léčbě má být přípravek Perjeta podáván ve třech až šesti cyklech v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií jako součást kompletního léčebného režimu časného karcinomu prsu, při adjuvantní léčbě má být přípravek Perjeta podáván v kombinaci s trastuzumabem po dobu celkem jednoho roku, při metastazujícím karcinomu prsu mají být pacienti léčeni přípravkem PERJETA do progresse nemoci nebo do nepříjemné toxicity. Další podrobné informace o dávkování a délce léčby přípravku Perjeta najdete v SPC. **Dostupná balení přípravku:** PERJETA 420 mg koncentrát pro infuzní roztok. Jedna injekční lahvička se 14 ml koncentrátu obsahuje pertuzumab 420 mg o koncentraci 30 mg/ml. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 30°C . Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2°C až 8°C , pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Datum poslední revize textu:** 17. 4. 2020. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikacích HER2-pozitivního metastazujícího karcinomu prsu a adjuvantní léčby HER2-pozitivního karcinomu prsu, u indikací neoadjuvantní léčby HER2-pozitivního karcinomu prsu uhrada nebyla dosud stanovena.** Další informace naleznete na www.sukl.cz.

Varování pro těhotné a potenciálně těhotné ženy • Používání přípravku PERJETA je třeba se vyhnout během těhotenství, pokud by potenciální benefit pro matku nepřevážil potenciální riziko pro plod. Neexistují žádné studie týkající se přípravku PERJETA u těhotných žen a bezpečné užívání přípravku PERJETA během těhotenství a laktace nebylo prokázáno. • Před zahájením užívání přípravku PERJETA ověřte, zda není žena těhotná. Ženy s možností otěhotnění by měly užívat účinnou antikoncepci při léčbě přípravkem PERJETA nebo po dobu 6 měsíců od poslední dávky. • Pacientky, které otěhotněly během léčby přípravkem PERJETA nebo do 6 měsíců od poslední dávky, je nutné pečlivě monitorovat pro oligohydramnion. • Jestliže byl přípravek PERJETA užíván během těhotenství nebo pacientka během léčby nebo 6 měsíců od poslední dávky otěhotněla, je nutné bezprostředně ohlásit expozici na Roche léku +420 602 298 181. • Budou požadovány další informace v souvislosti s expozicí přípravku PERJETA během těhotenství a dále v prvním roce života kojenče. To umožní společnosti Roche/Genentech lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku PERJETA a poskytovat náležitě informace zdravotnickým orgánům, poskytovatelům zdravotnické péče a pacientům.

Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku PERJETA nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Základní informace o přípravcích: HERCEPTIN® 150 mg. Registrační číslo: EU/1/00/145/001. **HERCEPTIN® 600 mg/5 ml injekční roztok.** Registrační číslo: EU/1/00/145/002. **Účinná látka:** trastuzumab. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Indikace:** Léčba metastazujícího karcinomu prsu u pacientek, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (human epidermal receptor 2): *a/* v monoterapii u pacientek, kteří byli pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně 2 chemoterapeutickými režimy; *b/* v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientek, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná; *c/* v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientek, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; *d/* v kombinaci s inhibitory aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastatickým karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem. Léčba pacientek s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu: *a/* po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní); *b/* po adjuvantní chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem; *c/* v kombinaci s adjuvantní chemoterapií obsahující docetaxel a karboplatinu; *d/* v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií s následným podáním přípravku Herceptin v adjuvantní léčbě při lokálně pokročilém onemocnění nebo nádoru $> 2 \text{ cm}$ v průměru. Herceptin (jen Herceptin 150 mg) v kombinaci s kapecitabinem nebo 5-fluorouracilem a cisplatinou je indikován k léčbě nemocných s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastro-esofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Pacienti se známou přecitlivělostí na trastuzumab, myši proteiny nebo na některou z pomocných látek. Pacienti, kteří z důvodu komplikací spojených s pokročilým onkologickým onemocněním trpí klidovou dušností nebo vyžadují podpurnou kyslíkovou terapii. **Upozornění:** Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů. Účít samotného Herceptinu je spojeno s určitým rizikem kardiotoxicity, současné podávání přípravku v kombinaci s antracykliny toto riziko zvyšuje. U nemocných, kterým byly antracykliny podávány v minulosti, je riziko kardiotoxicity nižší než při současném podávání. Bezpečnost pokračování léčby nebo opětovného zahájení léčby přípravkem u pacientů s projevem kardiotoxicity nebyla prospektivně hodnocena. Nicméně u většiny pacientů, u kterých došlo v pilotních studiích s přípravkem k rozvoji srdečního selhání, se klinický stav zlepšil po podání standardní léčby. U většiny pacientů se srdečními příznaky a prokázaným prospěchem z léčby se pokračovalo v týdenní terapii přípravkem Herceptin bez dalších klinických srdečních příhod. **Klinicky významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. V klinických studiích nebyly pozorovány klinicky významné interakce mezi přípravkem Herceptin a souběžně podávanými léky. **Hlavní nežádoucí účinky:** k nejzávažnějším a/nebo nejčastějším dosud hlášeným nežádoucím účinkům při podání přípravku Herceptin (intravenózní a subkutánní podání) patří kardiální dysfunkce, reakce související s podáním, hematologická toxicita (zejména neutropenie), infekce a plicní nežádoucí účinky. Městnavé srdeční selhávání je častým nežádoucím účinkem, v některých případech končilo úmrtím pacienta. Ve studiích byly pozorovány reakce související s podáním / hypersenzitivní reakce, jako jsou třesavka a/nebo horečka, dušnost, hypotenze, sipání, bronchospasmus, tachykardie, snížená saturace kyslíku, dechová nedostatečnost, vyrážka, nauzea, zvracení a bolest hlavy. Hematologická toxicita: febrilní neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie a neutropenie se vyskytly velmi často. Mohou se vyskytnout těžké plicní nežádoucí reakce, které mohou být spojeny s případy úmrtí pacienta. Patří k nim, plicní infiltrát, syndrom akutní dechové tísně, pneumonie, pneumonitida, pohrudniční výpotek, dechová tíseň, akutní otok plic a dechová nedostatečnost. Podrobný přehled všech nežádoucích účinků včetně četnosti výskytu jsou obsahem platného aktuálního SPC. **Dávkování a způsob podání:** Herceptin 150 mg: Třítydenní režim- Doporučená úvodní nasycovací dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání počáteční nasycovací dávky. Týdenní režim- Doporučená úvodní nasycovací dávka je 4 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 2 mg/kg tělesné hmotnosti 1x za týden, zahajuje se jeden týden po podání počáteční nasycovací dávky. Herceptin 600mg/5ml: Doporučená dávka přípravku Herceptin pro subkutánní podání je 600 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost pacienta. Není nutná úvodní nasycovací dávka. Tato dávka se musí podat podkožně po dobu 2-5 minut každé 3 týdny. **Dostupná balení přípravku:** Herceptin 150 mg, prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku v injekční lahvičce. Herceptin 600 mg/5 ml injekční roztok. Injekční lahvička obsahuje 5 ml roztoku (600 mg trastuzumabu). Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku. **Podmínky uchovávání:** Při teplotě 2°C až 8°C . **Datum poslední revize textu:** 16. 7. 2020. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Herceptin nebo na adrese: **Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111.**

Těhotenství: Pokud pacientka otěhotní během léčby přípravkem Herceptin nebo během 7 měsíců po podání poslední dávky, nahlaste prosím okamžitě těhotenství na kontakt Roche pro hlášení nežádoucích účinků czech_republic_pa_susar@roche.com či na 602 298 181. V průběhu těhotenství, při kterém byl plod vystaven účinku Herceptinu a během prvního roku života kojenče, budete požádáni o poskytnutí doplňujících informací. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu Herceptinu a poskytnout příslušné informace regulačním autoritám (SUKL), zdravotnickým pracovníkům a dalším pacientům. • Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.ema.europa.eu.

1. PERJETA Souhrn údajů o přípravku 17. 4. 2020.

2. Piccart M, et al. SABCS 2019 (Abstract GS1-04). • N+: pozitivní mizní uzliny



Editorial

Pár slov o **zvláštnostech** jater, hepatocelulárního karcinomu a naší doby: Játra jsou zvláštní orgán, ohromná továrna s mnoha funkcemi. Jejich kapacita a funkční rezerva jsou ohromné a je mimořádné, kolik toho za život snesou a vydrží, než to vzdají. Mají zvláštní cévní zásobení, asi 80 % z portálního a 20 % arteriálního řečiště. V případě hepatocelulárního karcinomu je poměr zásobení opačný, což lze terapeuticky využít například v embolizačních metodách.

Hepatocelulární karcinom je svým způsobem zvláštní nemoc. Dokáže ji vyvolat například alkohol, chemikálie, přírodní toxiny, virové nebo parazitární infekce. V našich končinách není častá, incidence je cca 8/100 000 obyvatel, v Asii je daleko větším problémem, např. v Mongolsku je incidence téměř 60/100 000 a v Japonsku 31/100 000 obyvatel. Jde o onemocnění vyléčitelné v časném stadiu, chirurgicky nebo fyzikálními ablativními metodikami, alternativně (nestandardně) cílenou radioterapií. Naprostá většina nemocných v našich podmínkách na kurativní postup vzhledem k pokročilosti nádoru nedosáhne a na toto onemocnění zemře. Systémová léčba donedávna nefungovala, novější cílené léky nějaký efekt přinášejí. Poslední doporučení odrážejí tento vývoj – do první linie standard so-rafenib nebo lenvatinib, nově imunoterapie (EMA schválila kombinaci atezolizumab-bevacizumab a FDA schválila i alternativu nivolumab), do druhé linie potom regorafenib, cabozantinib nebo ramucirumab a nově také imunoterapie (pembrolizumab nebo nivolumab schválené FDA). Úhrada mnoha těchto

léků v ČR standardně pokulhává. Pro vybrané nemocné je tu stále možnost náročné procedury transplantace jater.

Zvláštní jsou v naší době nové civilizační výzvy, ač je pravda, že pandemie některým zvláštní nepřijde, protože ji už dlouho předvíдали. Medicína se ale už nějakou dobu postupně tříští na stále více specializovanou odvětví. Stále více zdravotníků se stává odborníky například na „levou horní končetinu“, do praxe se postupně vtírají počítačové programy a schémata, která mají za úkol rozhodnout správný postup léčby po zadání vstupních dat. Toto zvláštní není, je to dáno množstvím detailních informací, které nám současná věda přináší a které nemůže snad nikdo celé obsáhnout.

Superspecializace možná přinese mnoho dobrého, ale někdy se bojím, že něco významného ztrácíme. Možná ztrácíme lidský rozměr jak u nemocného, tak u pečujícího. Pacient si za mnou už nejde pro radu a pro moje vědomosti a zkušenosti. Ty postupně nahrazuje internet. Pacient často přichází, abych mu zajistil to, co si sám ve virtuálním prostoru vybral. Lék si nyní mnohdy už dokáže sehnat nebo koupit, není odkázán jen na milost pojišťovny a na to, jestli se vejde do jasných a často velmi opožděných (synonymem je retardovaných) indikačních kritérií. Někdy panuje v podstatě od začátku nesoulad mezi představami a reálnými možnostmi. Často není jednoduché se z tohoto nemilého rozčarování hned v úvodu vymotat.

V léčbě hepatocelulárního karcinomu ale tento problém zatím nemíváme. Postup není hned jasný. Schémata jsou poměrně složitá, úspěšná resekce je vždy

vázána na možnosti a zkušenosti daného pracoviště, také na lokoregionální ablativní metodiky a postupně se rozšiřují i možnosti systémové léčby. Léky jsou i v našich podmínkách dostupné, a to, že nejsou hrazené, už není vždy na překážku. Je toho ale tolik, že vybrat to nejlepší není jednoduché. Z internetu nelze vždy vyčíst, jaké jsou možnosti kterého pracoviště.

Zde nastupuje starodávna věc používaná v nových podmínkách. Jde o mezioborovou spolupráci, kdy specialisté dávají hlavy dohromady, pravidelně se scházejí, aby věděli, který co umí a jaké má možnosti. Je v tom v naší velmi technické době cosi netechnického a možná málo sofistikovaného. K lepším výsledkům zde vedou takové podmínky (jsem o tom přesvědčen), jako jsou dobré osobní vztahy a vzájemná úcta. Lepší je pak nejen vzájemná stimulace k vyšší úrovni péče, ale i využití možností pracovišť, načasování postupů, výběr metodik, individualizace a celkové užití léčby na míru danému nemocnému. Navíc se při spolupráci potkají lidé, které spojuje zájem o danou problematiku. Každý má své užitečné a jedinečné místo v týmu. Je to něco silnějšího, co snad nerozbije kybernetický útok a co nespadne s výpadkem elektrické energie. Jistě, o toto soukolí je potřeba pečovat, přináší to ovšem také radost.

Zvláštní by bylo, kdybychom na toto zapomínali.

MUDr. Štěpán Tuček, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče

MOÚ, Brno

Interní hematologická a onkologická

klinika FN Brno

Obsah | Contents

Editorial	323
PŘEHLEDY REVIEWS	
Současný pohled na možnosti léčby BRAF mutovaného kolorektálního karcinomu Current perspectives on the treatment of BRAF mutated colorectal carcinoma Batko S.	328
Dlouhé nekódující RNA a karcinom z renálních buněk Long non-coding RNAs and renal cell carcinoma Fedorko M., Bohošová J., Poprach A., Pacík D.	340
Výzvy a riešenia v manažmente kardiotoxicity checkpoint inhibítorov Challenges and solutions in management of cardiotoxicity induced by checkpoint inhibitors Mladosičová B., Országhová Z. Jr., Jablonická M., Rečková M., Chovanec M., Mego M.	350
Systémová liečba hepatocelulárneho karcinómu Systemic treatment for hepatocellular carcinoma Tokarčík J., Slížová D., Andrašina I., Vaculová J.	356
Nové trendy v neoadjuvantní léčbě lokálně pokročilého karcinomu rekta z pohledu chirurga – komentář New trends in neoadjuvant therapy of locally advanced rectal cancer from a surgeon's perspective – a commentary Kala Z., Zatloukal M., Čan V., Hemmelová B., Ostřížková L., Bohatá Š., Slabý O., Svoboda M., Šlampa P.	362
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Implementácia imunoterapie do liečby neuroblastómu – skúsenosti jedného centra s podávaním a manažovaním nežiaducich účinkov dinutuximabu Implementation of immunotherapy into the treatment of neuroblastoma – single center experience with the administration of dinutuximab and management of its adverse effects Achbergerová M., Hederová S., Mikesková M., Husáková K., Hrašková A., Kolenová A.	372
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Skvamocelulárny karcinóm hrubého čreva – kazuistika Squamous cell carcinoma of the colon – a case report Jurišová S., De Angelis V., Makovník M., Hlavčák P., Janega P., Macák D., Chovanec M., Rejleková K., Pindak D., Mardiak J., Mego M.	380
The first cancer patient with COVID-19 in Slovakia Prvý pacient s COVID-19 na Slovensku Slopovský J., Šálek T., Pazderová N., Zomborská E., Makovník M., Palacka P., Horniczka K., Stankovič I., Pörsök Š.	386

Pacienti jsou smyslem
všeho, co děláme.
Inspirují nás.
Motivují nás.

Bojujeme s nádorovými
onemocněními

**Bristol Myers Squibb je globální
biofarmaceutická společnost. Naším posláním
je objevovat, vyvíjet a dodávat moderní léky,
které pomáhají pacientům zvítězit nad
nádorovými onemocněními.**

Náš závazek vyvíjet inovativní léky je tak silný jako
vůle pacientů bojovat proti závažným onemocněním.
Nakonec bude náš úspěch měřen jedinou věcí:
jak úspěšně dokážeme změnit
životy pacientů.



IOCZ2002523-01 | datum schválení: 6. 5. 2020.

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 | tel.: 221 016 111 | e-mail: bms.czech@bms.com | www.b-ms.cz

SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

Extravazace (paravazace) cytostatik – aktualizované doporučení (2020) pro standardní péči v rámci České republiky ze spolupráce Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP, České hematologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti pro porty a permanentní katétry

390

Extravasation (paravasation) of chemotherapy drugs – updated recommendations (2020) for standard care in the Czech Republic from the cooperation of the Supportive Care Group of the Czech Society for Oncology, Czech Society for Hematology, Oncology Section of the Czech Nurses Association and the Society for Ports and Permanent Catheters
Vokurka S., Maňásek V., Navrátilová Hrabánková D., Šípová S., Šustková Z., Turková L., Hajnová Fukasová E., Sýkorová Z., Kozáková Š., Wintnerová J.

RŮZNÉ | VARIOUS

Entrektinib – tumor-agnostická léčba penetrující do centrálního nervového systému s prokázanou účinností i u pediatrické populace

396

Goněc R.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE

400

Léčba předléčených pacientů s mCRC

Více času na zážitky

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil



Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

LONSURF® (trifluridin/tipiracil) je indikován pro léčbu dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC), kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek.

LONSURF® je vyvíjen společností Servier a Taiho, a na základě licence obchodován v příslušných teritoriích.



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®: Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

SLOŽENÍ: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracil hydrochloridum), Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracil hydrochloridum). **INDIKACE:** 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 fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageálního jícnu, 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. Dávkování přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávkování jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: jsou povoleny 3 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. **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). **INTERAKCE:** Opatření 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* 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. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgezie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinémie, syndrom palmo-plantární erytrodysestie, vyrážka, 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: Septický šok, střední infekce, plícní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická seps², infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatermie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, zácpa, insomnie, neurotoxicita, dysestázie, hyperestézie, parestézie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, závratě, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zčervenání, plícní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, kašel, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, buňkání poly, krvácení dásní, glossitida, periodontální nemoc, onemocnění zubů, říhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, bilární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změně tělesné teploty, xeróza, diskomfort², zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. Post-marketingové zkušenosti: hlášené případy intersticiálního plícního 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:** Nevýžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 04/2020. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzl-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni> Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

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

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

Současný pohled na možnosti léčby BRAF mutovaného kolorektálního karcinomu

Current perspectives on the treatment of BRAF mutated colorectal carcinoma

Batko S.

Onkologická klinika 2. LF a FN Motol

Souhrn

Východiska: Metastazující kolorektální karcinom je celosvětově druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění. Pokroky v molekulární diagnostice umožnily definovat několik odlišných podskupin tohoto onemocnění. Podskupina tumorů s přítomností mutace BRAF představuje pro lékaře největší výzvu, neboť je spojena s nižší šancí na nádorovou odpověď, kratším přežitím bez progresu i kratším celkovým přežitím. Současné výsledky standardní léčby jsou neuspokojivé. Pro první linii léčby bývá dle charakteristik pacienta doporučován dublet či triplet chemoterapie s antiangiogenní léčbou. Pro předléčené pacienty však dosud nebyla dostupná účinná léčba. V současnosti je na základě výsledků randomizované studie fáze III BEACON pro tyto pacienty k dispozici nová léčebná možnost založená na kombinaci cetuximabu a enkorafenibu, která vedla k významnému prodloužení celkového přežití v porovnání se standardně dostupnými léčebnými režimy. Tato kombinace se navíc vyznačuje příznivým a zvladatelným profilem nežádoucích účinků. **Cíl:** Cílem tohoto článku je přehled současných možností léčby BRAF mutovaného kolorektálního karcinomu.

Klíčová slova

BRAF V600E – metastatický kolorektální karcinom – cetuximab – enkorafenib – binimetinib – BEACON

Summary

Background: Worldwide metastatic colorectal cancer is the second most common cause of death attributable to cancer. Advances in molecular diagnostics led to recognition of several molecular subtypes of this disease. BRAF mutated colorectal cancer define specific challenging subgroup associated with dismal prognosis, lower rate of response rate, shorter progression free survival and overall survival. Current treatment choices are associated with poor outcomes. For the first line treatment doublet or triplet chemotherapy plus antiangiogenic antibody is used. To date, there were no reasonable treatment options in the second line settings. Recently published BEACON trial sets new standard of treatment with combination of encorafenib plus cetuximab, which led to significantly longer overall survival and overall response compared to standard therapy. Furthermore, this combination has shown well-tolerated safety profile with manageable toxicities. **Purpose:** The aim of this article is a review of current treatment options for BRAF mutated colorectal cancer.

Key words

BRAF V600E – metastatic colorectal cancer – cetuximab – encorafenib – binimetinib – BEACON

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Stanislav Batko

Onkologická klinika 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 6
e-mail: stanislav.batko@fnmotol.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 7. 2020

Přijato/Accepted: 29. 9. 2020

doi: 10.14735/amko2020328

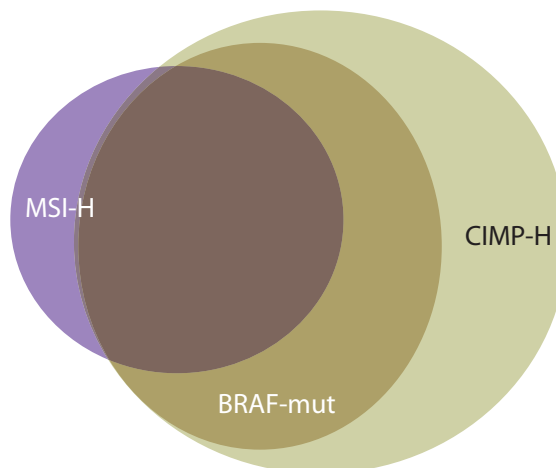
Epidemiologie

Aktuální data databáze GLOBOCAN z roku 2018 celosvětově staví kolorektální karcinom (CRC) na třetí místo v počtu nových případů a na druhé místo v počtu úmrtí na nádorová onemocnění. Promítnuto do absolutních čísel je tak každý rok diagnostikován u 2 mil. lidí a 1 mil. lidí tomuto onemocnění podlehe [1]. Poznatky z molekulární biologie vedly k hlubšímu porozumění CRC, jenž je v současnosti vnímán jako heterogenní onemocnění. Publikace mapující výskyt BRAF mutací udávají incidenci 5–20 % všech CRC v závislosti na charakteristikách studované populace [2–6]. U Pacientů s BRAF mutovaným CRC lze identifikovat řadu specifických charakteristik sestávajících z vyšší incidence u:

- pravostranných tumorů [5] (v jedné práci [7] byla zachycena BRAF mutace až u 36 % nádorů vzestupného tračníku);
- špatně diferencovaných karcinomů (40–60 %);
- mucinózních karcinomů [8,9];
- pacientů > 70 let;
- pacientů ženského pohlaví [10].

Vzorec metastazování BRAF mutovaného CRC zahrnuje vysokou četnost peritoneálních metastáz a naopak nižší výskyt plicních a jaterních metastáz [11–13]. Peritoneální diseminace je velmi často kontraindikací chirurgické resekce jiných orgánových metastáz a navíc vede k rozvoji obtížně ovlivnitelných komplikací, zejména ileózního stavu, jenž je obvykle překážkou podávání další léčby. Byla popsána spojitost mezi nálezem mikrosatelitové instability (MSI) a mutace BRAF (obr. 1). Ukazuje se, že BRAF mutované tumory s MSI a tumory mikrosatelitově stabilní (MSS) představují z hlediska agresivity a odpovědi na léčbu odlišné klinické jednotky.

Z klinického hlediska je nejdůležitější asociace mezi mutací BRAF a horším celkovým přežitím (overall survival – OS) pacientů. Tato spojitost byla popsána u lokalizovaného onemocnění [15–18] i v rámci metastazujícího onemocnění, kde výsledky subanalýz podskupin dle BRAF statusu provedené ve významných studiích s metastatickým CRC (mCRC) konzistentně ukazují významně



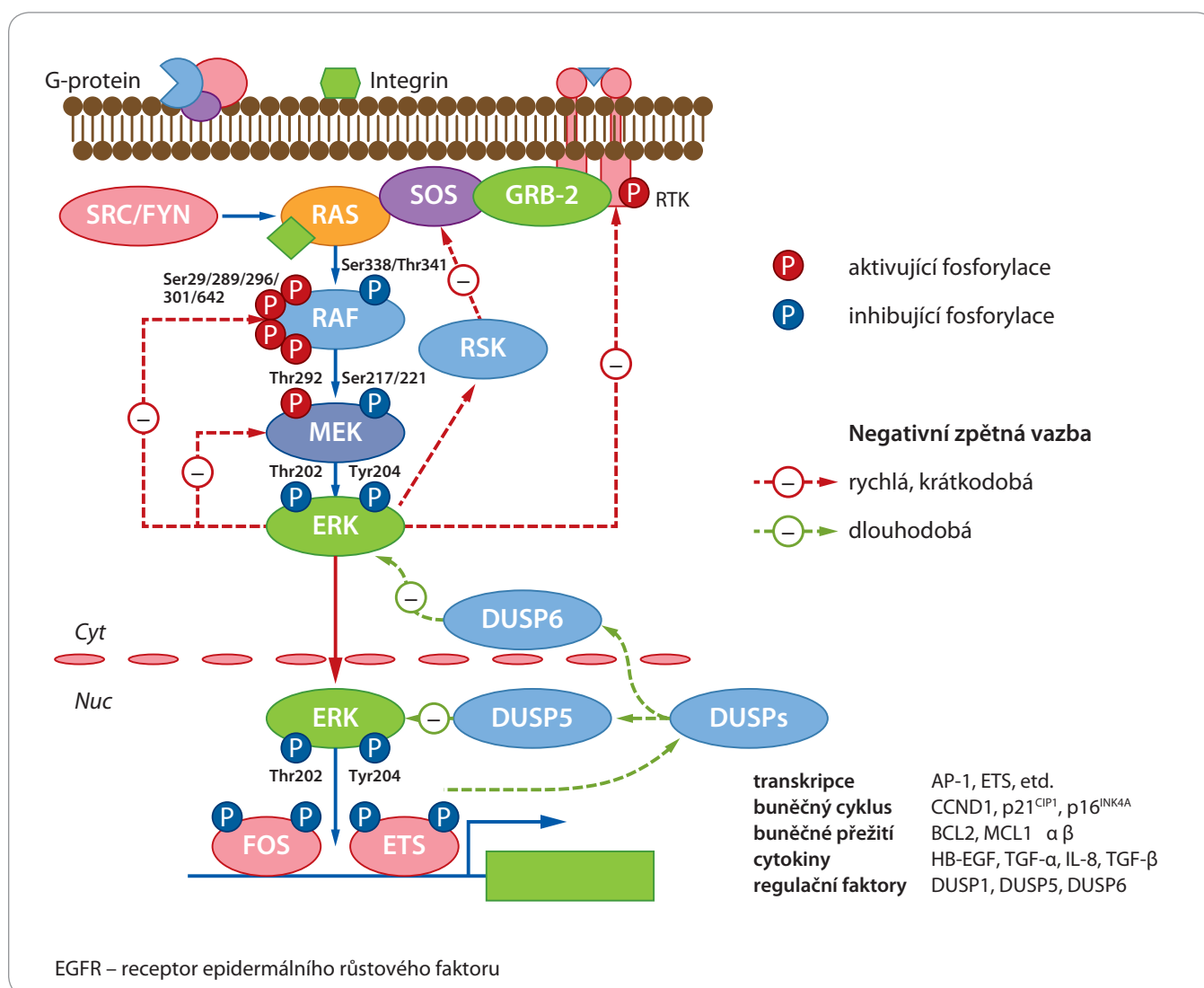
BRAF-mut – mutace BRAF genu, CIMP-H – fenotyp vysoké metylace CpG ostrůvků v promotorových sekvencích DNA, MSI-H – vysoká míra mikrosatelitní nestability

Obr. 1. Vztah mezi mikrosatelitní nestabilitou a mutací BRAF [14].

Tab. 1. Srovnání celkového přežití mezi podskupinami BRAF wild type a BRAF mutace u vybraných studií.

Studie	Rameno	BRAF mutace OS (měsíce)	BRAF wildtype OS (měsíce)
CRYSTAL/OPUS [19]	FOLFIRI/FOLFOX + cetuximab	14,1	24,8
	FOLFIRI/FOLFOX	9,9	21,1
COIN [20]	5-FU + oxaliplatina + cetuximab	7,2	19,9
	5-FU + oxaliplatina	10	20,1
PRIME [21]	FOLFOX + panitumumab	10,5	29,7
	FOLFOX	9,2	23,1
FIRE 3 [22]	FOLFIRI + cetuximab	12,3	28,7
	FOLFIRI + bevacizumab	13,7	25
TRIBE [23]	FOLFOXIRI + bevacizumab	19	41,7
	FOLFIRI + bevacizumab	10,7	33,5
CALGB/SWOG 80405 [24]	FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab	15	32
	FOLFOX/FOLFIRI + cetuximab	11,7	30,9
2. linie			
Studie 181 [25]	FOLFIRI + panitumumab	4,7	18,7
	FOLFIRI	5,7	15,4
VELOUR [26]	FOLFIRI + aflibercept	10,3	13
	FOLFIRI	5,5	12,4
RAISE [27]	FOLFIRI + ramucirumab	9	16,2
	FOLFIRI	4,2	15,5

CHT – chemoterapie, FOLFIRI – kalcium folinát + fluorouracil + irinotekan, FOLFOX – kalcium folinát + fluorouracil + oxaliplatina, FU – fluorouracil, OS – celkové přežití



Obr. 2. Zjednodušené schéma signální dráhy EGFR signalizace [31].

kratší OS u BRAF mutovaných tumorů (tab. 1) [19–27].

Role EGFR signální kaskády kolorektálního karcinomu

Signální kaskáda RAS-RAF-MEK-ERK, známá také jako MAPK (mitogenem aktivovaná proteinová kináza), se účastní buněčné proliferace, diferenciace, přežití a apoptózy [28]. Kaskáda může být aktivována z více molekulárních úrovní, např. z interních metabolických regulátorů, na základě změny koncentrace intracelulárních proteinů nebo prostřednictvím aktivace transmembránových receptorů či interakcí s jinou buňkou [29]. Tato kaskáda je důležitým bodem terapeutického zásahu, ale také možným dysregulačním místem vedoucím ke zvýšenému malignímu chování [30].

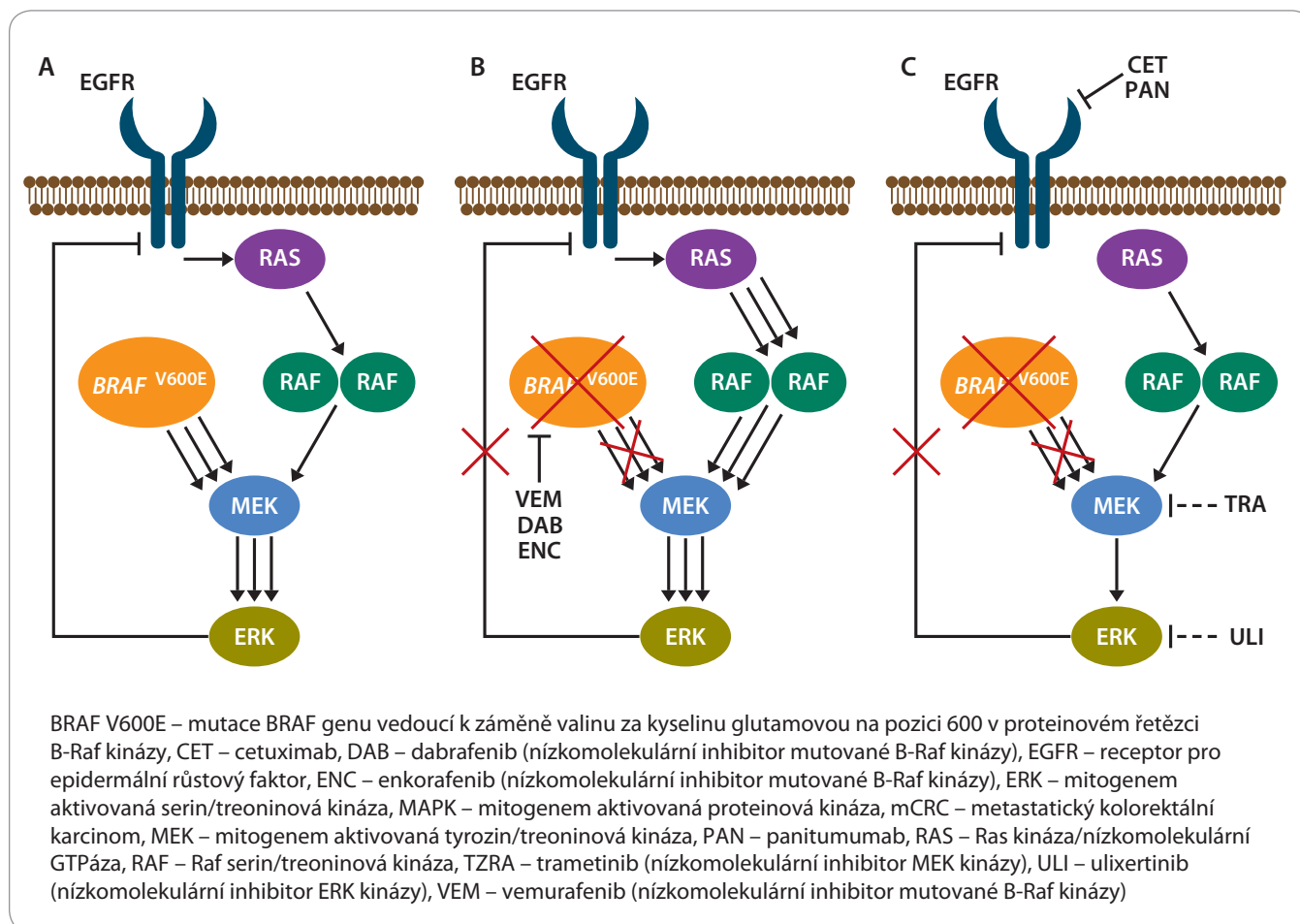
RAS (KRAS, NRAS, HRAS) GTPázová skupina proteinů je aktivována na základě multisignálního přenosu ze stimulovaného transmembránového receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). RAS kináza dále aktivuje proteinové kinázy RAF (ARAF, BRAF a CRAF). Dominantní substráty pro RAF kinázy jsou MAPK/ERK kinázy MEK1 a MEK2. ERK fosforylují řadu substrátů, vč. transkripčních faktorů regulujících řadu klíčových buněčných aktivit (obr. 2) [31].

BRAF

BRAF je serin/threoninová proteinkináza ze skupiny RAF kináz zahrnujících ještě proteiny ARAF a CRAF. Nejvyšší vazebnou kapacitu s RAS proteiny oplývá protein CRAF, naproti tomu BRAF se-

lektivně váže protein KRAS [32]. Aberrantní aktivace signální kaskády RAS/RAF/MEK/ERK v jakékoli její části může vést k abnormálnímu buněčnému růstu, invazi a metastazování [33]. U metastatického CRC představuje mutace V600E genu BRAF nejčastější variantu mutace tohoto genu [34]. Byly popsány non-V600E mutace BRAF vyskytující se predominantně u levostranných tumorů, lepší prognózou [35] vyplývající ze způsobu, jakým ovlivňují aktivitu signální dráhy.

Podstatou mutace BRAF V600E je změna thyminu za adenin na pozici 17999 (1799T→A) vedoucí k výměně valinu za glutamát. Za fyziologických okolností vede fosforylace RAS proteiny k tvorbě heterodimeru BRAF a CRAF,



Obr. 3. MAPK signální dráha BRAF mutovaného mCRC a vliv inhibitorů jednotlivých proteinů na její funkci [41].

jenž posléze fosforylaci aktivuje protein MEK. Mutace V600E BRAF, jež je nejčastějším typem BRAF mutace představující 90 % všech mutací u CRC vede k tvorbě konstitučně aktivního monomeru s 10× silnější kinázovou aktivitou [36] a bývá označována jako mutace třídy I. Další non-V600E mutace BRAF jsou označovány jako mutace třídy II, pokud navozují kinázovou aktivitu ve formě dimerů, nebo třídy III, pokud amplifikuji ERK signalizaci za předpokladu aktivace „upstream“ kinázových proteinů. U ostatních typů nádorů je mutace BRAF V600E nejvýznamněji zastoupena u melanomu (40–60 %), papilárního karcinomu štítné žlázy (45 %) a „low grade“ serózního ovariálního karcinomu (35 %) [37].

Cílená léčba BRAF mutovaného mCRC

Poznání role mutace V600E BRAF proteinu v konstituční aktivaci signální

dráhy MAPK vedlo přirozeně k testování terapeutického potenciálu již dříve v praxi používaného inhibitoru BRAF vemurafenibu, který prokázal velmi dobré výsledky u metastatického melanomu s BRAF mutací V600E, kde v monoterapii či v kombinaci s další léčbou dosáhla četnost objektivních odpovědí (ORR) 50–80 %. Výsledky testování tohoto léčiva v monoterapii u pacientů s mCRC však přinesly zklamání. Studie fáze II [38] zkoumající vemurafenib u pacientů s BRAF mutací mCRC předléčených nejméně 1× předchozí linií léčby ukázala parciální odpověď u jediného z 21 léčných pacientů – ORR 5 %, u sedmi dalších došlo ke stabilizaci onemocnění. Medián přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) dosáhl pouze 2,1 měsíce. Vysvětlení nedostatečného účinku se ukrývá v mechanismu odpovědi na inhibici V600E mutovaného BRAF (obr. 3), jež bylo publikováno již v roce 2012 [39–41].

Po ošetření buněčných kultur vemurafenibem sice došlo k poklesu aktivované (fosforylované) formy proteinu ERK, ovšem již po 24 hodinách vystoupaly hladiny na 25–50 % normálních hladin. Souběžně s tím vystoupala hladina fosforylovaného proteinu CRAF ukazující na opětovné nastolení funkční signální dráhy MAPK. Další studie se tudíž ubíraly cestami dubletu blokujícího receptora EGFR a mutovaný BRAF protein a dubletu inhibujícího BRAF a MEK proteiny. Rozpoznání role dráhy PI3K-Akt-mTOR (fostatidylinositol-3-kinázy-akt-mammalian target of rapamycin) v progresi aktivace vedlo k testování kombinací EGFR + BRAF s inhibitorem PI3K alpelisibem. V neposlední řadě byly provedeny studie s tripletem irinotekanu, vemurafenibu a cetuximabu. Publikované studie shrnuje tab. 2 [42–51].

Randomizované studie s léčbou cílenou na BRAF představují studie fáze

Tab. 2. Předchozí studie zkoumající inhibici BRAF u metastazujícího kolorektálního karcinomu.

Studie	Fáze studie	Počet pacientů (n)	ORR (%)	PFS (měsíce)	OS (měsíce)	Linie
Monoterapie BRAF						
vemurafenib [42]	II	21	5	2,1	7,7	0 – > 3
vemurafenib [43]	II	10	0	4,5	9,3	1–2
enkorafenib [44]	II	18	0	4	nepopsáno	> 1
Doublet BRAF + EGFR						
vemurafenib + cetuximab [43]	II	27	4	3,7	7,2	1–2
vemurafenib + panitumumab [46]	I	15	13	3,2	7,6	≥ 1
dabrafenib + panitumumab [46]	I/II	20	10	3,5	nepopsáno	≥ 1
enkorafenib + cetuximab [47]	Ib	26	19,2	3,7	nepopsáno	≥ 1
enkorafenib + cetuximab [48]	Ib/II	50	22	4,2	nepopsáno	≥ 1
Doublet BRAF + MEK						
dabrafenib + trametinib [49]	I/II	43	12	3,5	nepopsáno	0 – > 3
Triplet BRAF + MEK + EGFR						
dabrafenib + trametinib + panitumumab [46]	I/II	24	21	4,1	nepopsáno	≥ 1
Triplet EGFR + MEK + PI3K						
enkorafenib + cetuximab + alpesilib [47]	I	28	17,9	4,2	nepopsáno	≥ 1
enkorafenib + cetuximab + alpesilib [48]	Ib/II	52	27	5,4	15,2	≥ 1
Triplet BRAF + EGFR + irinotecan						
vemurafenib + cetuximab + irinotecan [50]	I	19	35	7,7	nepopsáno	1–4
vemurafenib + cetuximab + irinotecan [51]	II	106	16	4,3	nepopsáno	1–2

EGFR – receptor epidermálního růstového faktoru, MEK – mitogenem aktivovaná kináza, ORR – celková černost odpovědi, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu, PI3K – fosfatidylinositol-3-kináza

II SWOG 1406 [50] a studie fáze III BEACON [51]. Randomizovaný design přirozeně vyžaduje definování léčby v kontrolním ramenu a s tím souvisí i otázka, zda je mutace BRAF prediktorem účinnosti anti-EGFR protilátek. Pokud by léčba samotnými anti-EGFR protilátky měla detrimetální vliv na výsledky pacientů, došlo by ke zkreslení výsledků studií ve prospěch experimentálního ramene. Publikovány byly dvě metaanalýzy zkoumající prediktivní roli BRAF mutace na výsledky léčby mCRC. Práce Pietrantonio z roku 2015 [52] neprokázala benefit, ale ani detrimetální efekt přidání anti-EGFR léků ke standardní

chemoterapii v parametrech PFS (poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,88; 95% CI 0,67–1,14; $p = 0,33$), OS (HR 0,91; 95% CI 0,62–1,34; $p = 0,63$) ani četnosti objektivních odpovědí (objective response rate – ORR) (relativní riziko 1,31; 95% CI 0,83–2,08; $p = 0,25$). K obdobným výsledkům došla i Rowlandova metaanalýza [53] ze stejného roku s nálezem stejných výsledků OS u BRAF mutované populace (HR 0,97; 95% CI 0,67–1,41) i PFS (HR 0,86; 95% CI 0,61–1,21) (tab. 3).

Studie SWOG 1406

V randomizované klinické studii fáze II s BRAF V600E mutovaným metastazu-

jícím CRC byli pacienti předloženi jednou až dvěma liniemi léčby a náhodně byli přiřazeni do ramene s režimem irinotecan + cetuximab nebo do ramene s režimem irinotecan + cetuximab + vemurafenib. Design studie zahrnoval možnost přestupu z kontrolního ramene do experimentálního ramene po progresi onemocnění. Studie si stanovila jako primární cíl investigátory hodnocené PFS. Celkově bylo v době od prosince 2014 do dubna 2016 zařazeno 106 pacientů (54 k irinotecanu + cetuximabu + vemurafenibu). Léčba irinotecanem + cetuximabem + vemurafenibem vedla k výraznému zlepšení

Tab. 3. Srovnání celkového přežití mezi podskupinami BRAF wild type a BRAF mutace u vybraných studií [53].

Podskupina studie	Počet pacientů v léčebných skupinách		HR (log stupnice)		Poměr rizik pro OS HR (95% CI)
	cetuximab / panitumumab	kontrolní skupina	← cetuximab / panitumumab lepší	kontrola lepší →	
RAS wildtype/ BRAF wildtype					
PRIME	228	218			0,74 (0,57–0,96)
CRYSTAL a OPUS	349	381			0,84 (0,71–1,00)
CO.17	101	97			0,52 (0,37–0,71)
PICCOLO	183	188			0,91 (0,74–1,13)
20050181	186	190			0,83 (0,64–1,07)
COIN	317	310			0,01 (0,84–1,22)
Souhrn	1364	1384			0,81 (0,70–0,95)
Statistické hodnocení účinnosti: $p = 0,009$ Heterogenita: $I^2 = 64\%$; $p = 0,02$					
PRIME	24	29			0,90 (0,46–1,76)
CRYSTAL a OPUS	32	38			0,62 (0,36–1,06)
CO.17	4	6			0,84 (0,20–3,58)
PICCOLO	37	31			1,84 (1,10–3,08)
20050181	22	23			0,64 (0,32–1,28)
COIN	45	57			1,18 (0,76–1,81)
Souhrn	164	184			0,97 (0,67–1,41)
Statistické hodnocení účinnosti: $p = 0,88$ Heterogenita: $I^2 = 53\%$; $p = 0,06$					
CI – interval spolehlivosti, HR – poměr rizik, OS – celkové přežití					

0,2 0,5 1 2 5

v primárním cíli s mediánem PFS 4,4 měsíce (95% CI 3,6–5,7) oproti 2,0 měsíce v rameni s irinotekánem + cetuximabem (95% CI 1,8–2,1; HR = 0,42; 95% CI 0,26–0,66; $p < 0,001$). V rameni s irinotekánem + cetuximabem + vemurafenibem byla zaznamenána četnost objektivních odpovědí 16 % vs. 4 % v rameni s irinotekánem + cetuximabem ($p = 0,09$). Celkově bylo dosaženo kontroly onemocnění u 67 % pacientů v rameni s irinotekánem + cetuximabem + vemurafenibem ve srovnání s 22 % v rameni s irinotekánem + cetuximabem ($p < 0,001$). Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 v experimentální skupině zahrnovaly neutropenii (28 % v experimentálním rameni vs. 7 % v kontrolním rameni), anemii (ve stejném pořadí 13 vs. 0 %) a nevolnost (ve stejném pořadí 15 vs. 0 %). Nebyl zaznamenán rozdíl v kožní toxicitě či intenzitě únavy. Data

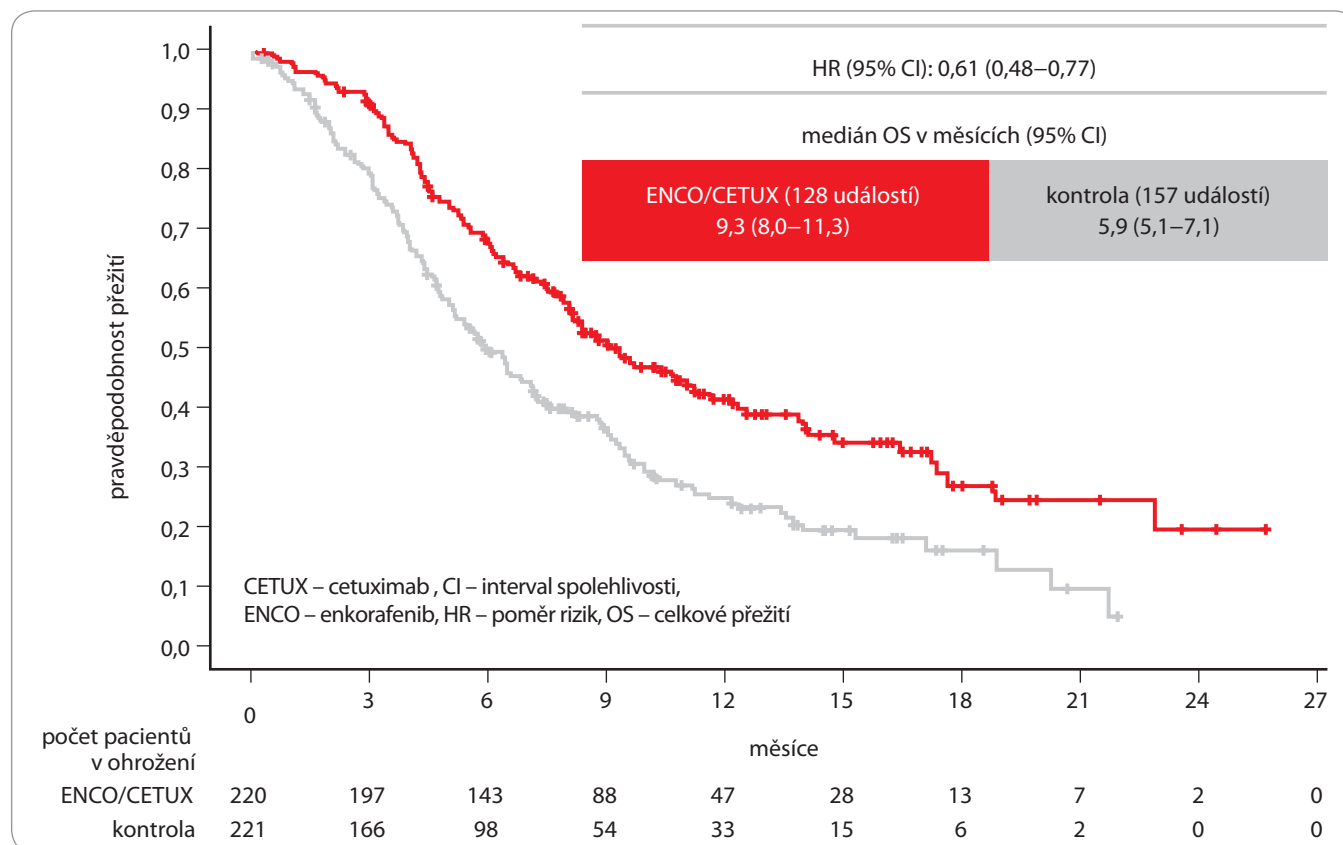
OS nebyla doposud publikována, nicméně vzhledem k možnosti crossoveru je bude nutné hodnotit s opatrností.

Studie BEACON

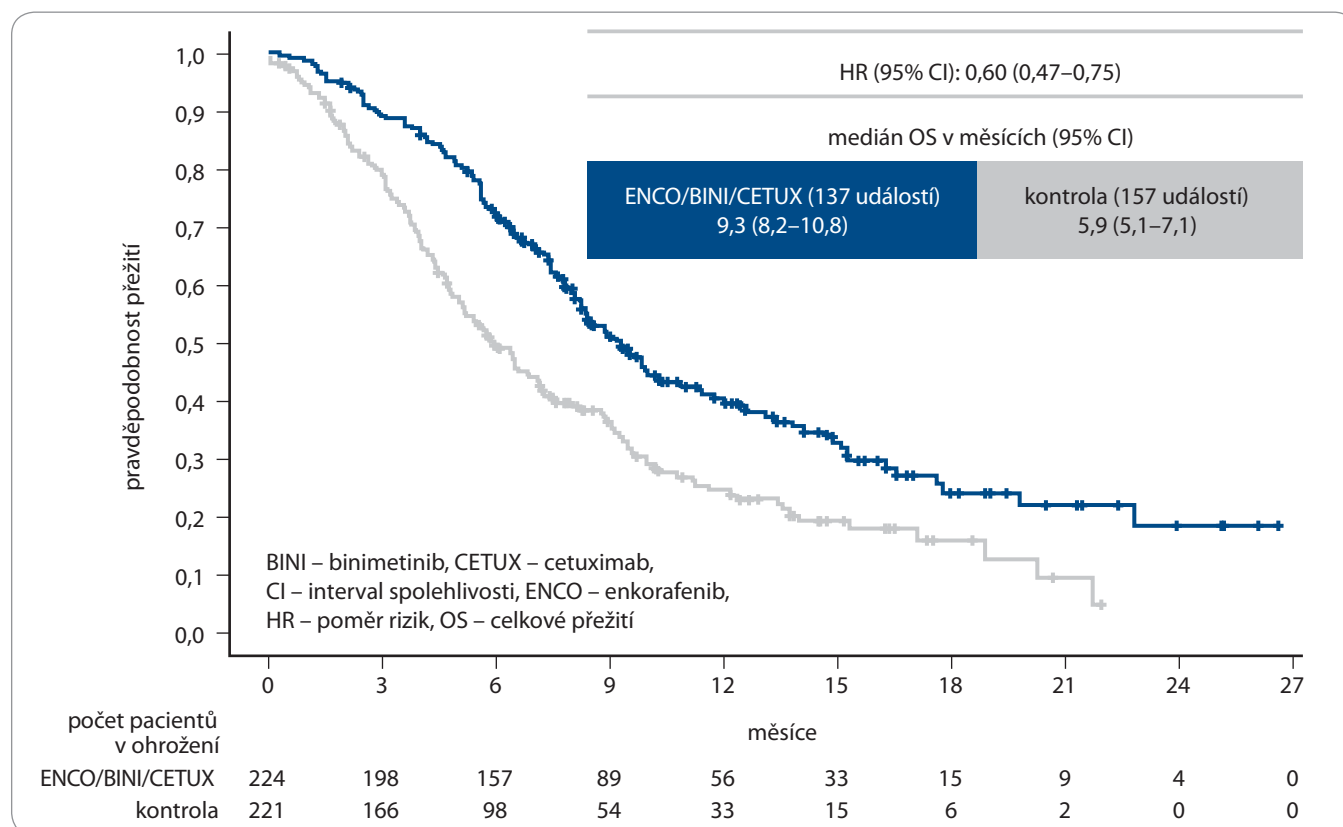
Tato globální, multicentrická, randomizovaná, otevřená studie fáze III zahrnovala 665 pacientů s BRAF V600E mutovaným mCRC, předléčených jednou či více liniemi léčby. Pacienti byli náhodně přiřazeni v poměru 1 : 1 : 1 (224 vs. 220 vs. 221 pacientů) do skupin léčených tripletem (enkorafenib, binimetinib a cetuximab), dubletem (enkorafenib a cetuximab) nebo do kontrolní skupiny k terapii dle preferencí investigátora, který mohl zvolit cetuximab + irinotekán nebo cetuximab + FOLFIRI. Studie si stanovila jako primární cíl OS a četnost objektivních odpovědí ve skupině pacientů léčených tripletem ve srovnání s kontrolní skupinou. Sekundárním cílem bylo OS

ve skupině léčených dubletem ve srovnání s kontrolní skupinou a srovnání skupiny léčené tripletem proti skupině léčené dubletem.

Kombinace enkorafenibu, cetuximabu a binimetinibu vedla k významnému prodloužení OS a PFS v porovnání s léčbou cetuximabem + chemoterapií na bázi irinotekanu. Poslední publikovaná data OS prezentovaná na konferenci Americké společnosti pro klinickou onkologii v roce 2020 (ASCO 2020) s mediánem sledování 12,8 měsíce [54] ukazují medián celkového přežití 9,3 měsíce pro dublet enkorafenib a cetuximab (graf 1), ve skupině léčených tripletem enkorafenib + binimetinib + cetuximab překvapivě také 9,3 měsíce (graf 2), a 5,9 měsíce pro kontrolní rameno (HR triplet vs. kontrolní rameno 0,60; 95% CI 0,47 – 0,75; HR dublet vs. kontrolní rameno 0,61; 95% CI 0,48 – 0,77).



Graf 1. Celkové přežití při léčbě dubletem enkorafenib + cetuximab vs. kontrola [54].

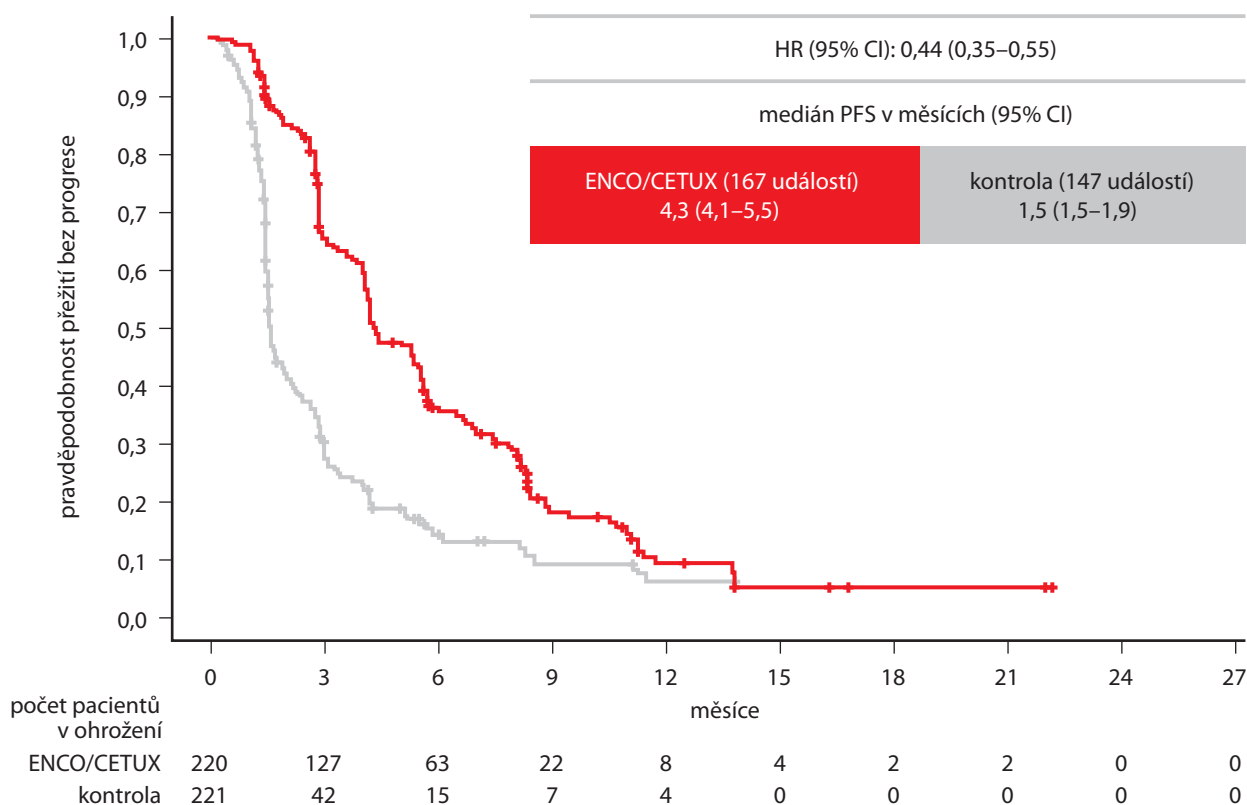


Graf 2. Celkové přežití při léčbě tripletem enkorafenib + binimetinib + cetuximab vs. kontrola [54].

Tab. 4. Celková léčebná odpověď [54].

Potvrzené odpovědi při nezávislém zaslepeném hodnocení	ENCO/BINI/CETUX (n = 224)	ENCO/CETUX (n = 220)	Kontrolní rameno (n = 221)
četnost objektivních odpovědí	27 %	20 %	2 %
95% CI	(21,33)	(15,25)	(< 1,5)
Nejlepší dosažená odpověď			
kompletní odpověď	4 %	3 %	0 %
částečná odpověď	23 %	16 %	2 %
stabilizace onemocnění	48 %	56 %	29 %
progrese onemocnění	11 %	10 %	34 %
nelze hodnotit podle RECIST	14 %	15 %	32 %

BINI – binimetinib, CETUX – cetuximab, CI – interval spolehlivosti, ENCO – enkorafenib, RECIST – kritéria pro hodnocení léčebné odpovědi u solidních tumorů



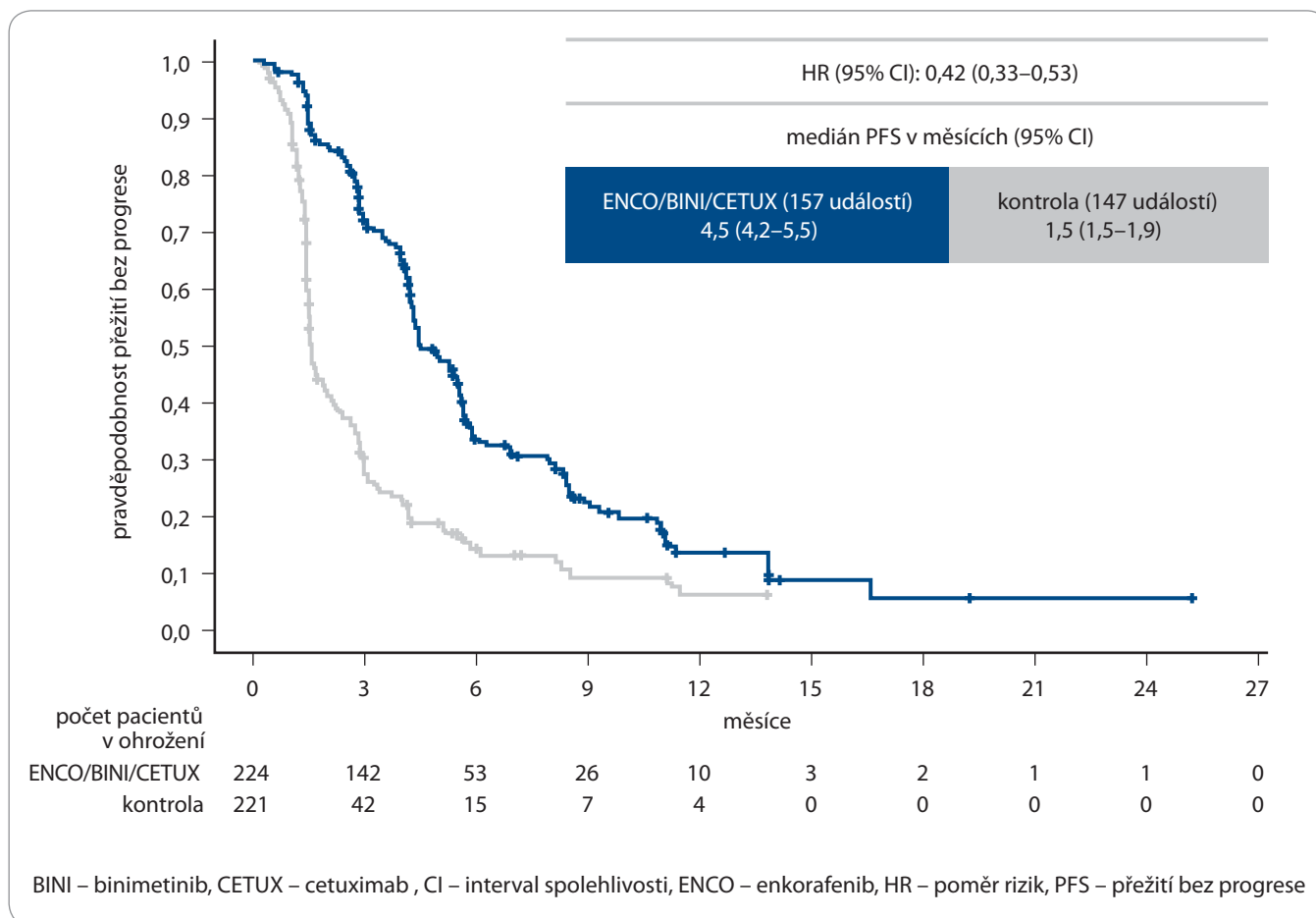
CETUX – cetuximab, CI – interval spolehlivosti, ENCO – enkorafenib, HR – poměr rizik, PFS – přežití bez progrese

Graf 3. Přežití bez progrese při léčbě dubletem enkorafenib + cetuximab vs. kontrola [54].

Na ASCO 2020 byla prezentována aktualizovaná data mapující četnost objektivních léčebných odpovědí (tab. 4), jež

činila ve skupině s tripletem 27 % (95% CI 21–33%), ve skupině s dubletem 20 % (95% CI 15–25%) a v kontrolní sku-

pině 2 % (95% CI < 1–5 %). Kompletní odpovědi byly zaznamenány u 4 % pacientů s tripletem, u 3 % pacientů s du-



Graf 4. Přežití bez progresce při léčbě tripletem enkorafenib + binimetinib + cetuximab vs. kontrola [54].

bletem a u žádného z pacientů v kontrolním rameni. Kontroly onemocnění bylo dosaženo u 75 % pacientů s tripletem, u 75 % pacientů s dubletem a u 31 % pacientů v kontrolní skupině.

V parametru PFS dosáhl medián ve skupině s dubletem medián PFS 4,3 měsíce (HR 0,44; 95% CI 0,35–0,55) (graf 3) oproti kontrolní skupině, v níž byl zaznamenán medián PFS 1,5 měsíce). Přežití bez progresce činilo ve skupině s tripletem 4,5 měsíce (HR 0,42; 95% CI 0,33–0,53) proti kontrolní skupině (graf 4).

Z analýzy nežádoucích příhod vyplynul příznivý profil léčby tripletem enkorafenib + binimetinib + cetuximab i dubletem enkorafenib + cetuximab (tab. 5). Ve skupině s tripletem nastaly nežádoucí příhody (NP) jakéhokoli stupně závažnosti u 98 % pacientů (n = 217), přičemž u 58 % pacientů byly popsány AE stupně 3 nebo vyššího. Nejčastějšími NP jakéhokoli stupně v rameni tripletu byly průjem

(62 %), akneiformní dermatitida (49 %), nauzea (45 %) a zvracení (38 %). V rameni s dubletem mělo 98 % pacientů NP jakéhokoli stupně (n = 212) a 50 % mělo NP stupně ≥ 3. V kontrolní skupině byly NP jakéhokoli stupně zaznamenány u 97 % pacientů (n = 188), přičemž NP stupně ≥ 3 se vyskytly u 61 % pacientů (n = 117). Celkem 7 % pacientů v rameni s tripletem, 8 % v rameni s dubletem a 11 % v kontrolním rameni přerušilo léčbu na základě NP.

Závěr

Studie BEACON na robustní populaci 665 pacientů prokázala benefit v OS, PFS, četnosti dosažení kontroly onemocnění i četnosti celkové léčebné odpovědi. Srovnání frekvence výskytu nežádoucích příhod prokazuje příznivý bezpečnostní profil léčby v porovnání s kontrolním ramenem. Autoři studie na ASCO 2020 prezentovali také analýzy kvality života v jednotlivých léčebných

ramenech [56] a doby do deteriorace celkového stavu dle dotazníků EORTC QLQ-C30 a FACT-C, přičemž léčba dubletem i tripletem v porovnání s kontrolním ramenem významně prodloužila dobu do deteriorace celkového stavu. Na základě výše uvedených informací a převážně na základě dat získaných ve studii BEACON schválil americký Úřad pro kontrolu léčiv a potravin (FDA) začátkem dubna 2020 jako jediný režim kombinace BRAF inhibitoru – enkorafenib a anti-EGFR protilátky – cetuximab pro předléčené pacienty s BRAF V600E mutovaným mCRC. Krátce poté, 3. června 2020, došlo ke schválení kombinace enkorafenibu + cetuximabu v léčbě BRAF V600E mutovaného mCRC Evropskou léčkovou agenturou (EMA).

V současné době probíhá otevřená multicentrická jednoramenná studie fáze II ANCHOR u pacientů s BRAF V600E mutovaným mCRC v první linii léčby testující kombinaci enkorafenib + binime-

Tab. 5. Profil nežádoucích příhod stupně ≥ 3 v jednotlivých ramenech studie [54].

Nežádoucí příhoda (preferovaný termín)	ENCO/BINI/CETUX (n = 222) Stupeň ≥ 3	ENCO/CETUX (n = 216) Stupeň ≥ 3	Kontrolní rameno (n = 193) Stupeň ≥ 3
průjem	11 %	3 %	10 %
bolest břicha	6 %	3 %	5 %
nevolnost	5 %	< 1 %	2 %
zvracení	5 %	1 %	3 %
střevní obstrukce	5 %	5 %	3 %
plicní embolizace	4 %	1 %	5 %
slabost	4 %	4 %	5 %
akutní renální poškození	3 %	2 %	< 1 %
akneiformní dermatitida	3 %	< 1 %	3 %
únava	2 %	4 %	5 %
ileus	2 %	2 %	2 %
infekce močových cest	1 %	2 %	1 %
nádorová bolest	< 1 %	2 %	< 1 %
Laboratorní odchylky			
snížený hemoglobin (g/l)	23 %	6 %	5 %
zvýšený kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	5 %	3 %	1 %
zvýšená kreatin kináza (IU/l)	4 %	0	< 1 %
zvýšený bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	3 %	3 %	3 %

BINI – binimetinib, CETUX – cetuximab, ENCO – enkorafenib

tinib + cetuximab. Primárním cílem je potvrzená celková četnost odpovědi na základě potvrzení investigátora. Sekundární cíle zahrnují centrálně vyhodnocenou ORR, dobu trvání odpovědi, „time in range“, PFS, OS, bezpečnost a kvalitu života. Testované prediktivní biomarkery jsou stav BRAF V600E mutace v cirkulující DNA (ctDNA) a stav MSI. Plánovaný nábor čítá cca 90 pacientů z deseti zemí po celém světě [57].

Literatura

1. International Agency for Research on Cancer. WHO, colorectal cancer, Globalcan 2018. [online]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf.
2. Fransén K, Klinton M, Osterström A et al. Mutation analysis of the BRAF, ARAF and RAF-1 genes in human colorectal adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 2004; 25(4): 527–533. doi: 10.1093/carcin/bgh049.
3. De Roock W, Claes B, Bernasconi D et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of ce-

- tuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11(8): 753–762. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3.
4. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ et al. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(1): 98–99. doi: 10.1056/NEJMc0904160.
5. Tie J, Gibbs P, Lipton L et al. Optimizing targeted therapeutic development: Analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAFV600E mutation. *Int J Cancer* 2011; 128(9): 2075–2084. doi: 10.1002/ijc.25555.
6. Sorbye H, Dragomir A, Sundström M et al. High BRAF mutation frequency and marked survival differences in subgroups according to KRAS/BRAF mutation status and tumor tissue availability in a prospective population-based metastatic colorectal cancer cohort. *PLoS One* 2015; 10(6): 1–16. doi: 10.1371/journal.pone.0131046.
7. Greystoke A, Mullamitha SA. How many diseases are colorectal cancer? [online]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2012/564741/>.
8. Ogino S, Shima K, Meyerhardt J et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in stage III colon cancer: Results from intergroup trial CALGB 89803. *Clin Cancer Res* 2012; 18(3): 890–900. doi: 10.1158/1078-0432.
9. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer

- prognostication. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(15): 1151–1156. doi: 10.1093/jnci/djt173.
10. Clancy C, Burke JP, Kalady MF et al. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013; 15(12): 711–718. doi: 10.1111/codi.12427.
11. Gonsalves WL, Mahoney MR, Sargent DJ et al. Patient and tumor characteristics and BRAF and KRAS mutations in colon cancer, NCCTG/Alliance N0147. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(7): 1–8. doi: 10.1093/jnci/dju106.
12. Yaeger R, Cercek A, Chou JF et al. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2014; 120(15): 2316–2324. doi: 10.1002/cncr.28729.
13. Prasanna T, Karapetis CS, Roder D et al. The survival outcome of patients with metastatic colorectal cancer based on the site of metastases and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern. *Acta Oncol* 2018; 57(11): 1438–1444. doi: 10.1080/0284186X.2018.1487581.
14. Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6(6): 660–667. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.077.
15. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC

- 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(3): 466–474. doi: 10.1200/JCO.2009.23.3452.
16. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005; 65(14): 6063–6069. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0404.
17. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(15): 1151–1156. doi: 10.1093/jnci/djt173.
18. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(29): 3664–3672. doi: 10.1200/JCO.2013.48.9591.
19. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012; 48(10): 1466–1475. doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.057.
20. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377(9783): 2103–2114. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2.
21. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(11): 1023–1034. doi: 10.1056/NEJMoa1305275.
22. Stintzing S, Jung A, Rossius L et al. Mutations within the EGFR signaling pathway: influence on efficacy in FIRE-3—A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *J Clin Oncol* 2014; 32(3_suppl): 445–445. doi: 10.1200/jco.2014.32.3_suppl.445.
23. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al. FOLFOX-IRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015; 16(13): 1306–1315. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9.
24. Innocenti F, Ou FS, Qu X et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J Clin Oncol* 2019; 37(14): 1217–1227. doi: 10.1200/JCO.18.01798.
25. Peeters M, Oliner KS, Price TJ et al. Updated analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in study 20050181 of panitumumab (pmab) plus FOLFIRI for second-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC). [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.3568.
26. Maiello E, Pomella V, Wirapati P et al. Afibercept efficacy according to sidedness, RAS and BRAF mutations. Findings from the VELOUR trial in second line therapy of advanced colorectal cancer patients. [online]. Available from: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)34683-4/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)34683-4/fulltext).
27. Yoshino T, Obermannova R, Bodoky G et al. Are BRAF mutated metastatic colorectal cancer (mCRC) tumors more responsive to VEGFR-2 blockage? Analysis of patient outcomes by RAS/RAF mutation status in the RAISE study—A global, randomized, double-blind, phase III study. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.622.
28. Kolch W. Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. *Biochem J* 2000; 351(Pt 2): 289–305.
29. Yang SH, Sharrocks AD, Whitmarsh AJ et al. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. *Gene* 2013; 513(1): 1–13. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.033.
30. Burotto M, Chiou VL, Lee JM et al. The MAPK pathway across different malignancies: A new perspective. *Cancer* 2014; 120(22): 3446–3456. doi: 10.1002/cncr.28864.
31. Liu F, Yang X, Geng M et al. Targeting ERK, an Achilles' heel of the MAPK pathway, in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B* 2018; 8(4): 552–562. doi: 10.1016/j.apsb.2018.01.008.
32. Terrel EM, Durrant D, Ritt D et al. RAF binding preferences dictate RAS-mediated tumorigenesis. *Cancer Discov* 2019; 9(12): 8. doi: 10.1158/2159-8290.
33. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH et al. Mutations and deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR cascades which alter therapy response. *Oncotarget* 2012; 3(9): 954–987. doi: 10.18632/oncotarget.652.
34. Garcia SE, Argiles G, Elez E et al. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol* 2017; 28(11): 2648–2657. doi: 10.1093/annonc/mdx401.
35. Shimada Y, Tajima Y, Nagahashi M et al. Clinical significance of BRAF Non-V600E mutations in colorectal cancer: A retrospective study of two institutions. *J Surg Res* 2018; 232: 72–81. doi: 10.1016/j.jss.2018.06.020.
36. Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892): 949–954. doi: 10.1038/nature00766.
37. Pakneshan S, Salajegheh A, Anthony R et al. Clinicopathological relevance of BRAF mutations in human cancer. *Pathology* 2013; 45(4): 346–356. doi: 10.1097/PAT.0b013e328360b61d.
38. Kopetz S, Desai J, Chan E et al. Phase II pilot study of vemurafenib in patients with metastatic BRAF-mutated colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(34): 4032–4038. doi: 10.1200/JCO.2015.63.2497.
39. Corcoran RB, Ebi H, Turke AB et al. EGFR-mediated reactivation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov* 2012; 2(3): 227–235. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0341.
40. Prahallad A, Sun C, Huang S et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012; 483(7387): 100–103. doi: 10.1038/nature10868.
41. Janku F. Advances on the BRAF front in colorectal cancer. *Cancer Discov* 2018; 8(4): 389–391. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0125.
42. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015; 373(8): 726–736. doi: 10.1056/NEJMoa1502309.
43. Gomez-Roca CA, Delord J, Robert C et al. 535P – encorafenib (LGX818), an oral BRAF inhibitor, in patients (pts) with BRAF V600E metastatic colorectal cancer (mCRC): results of dose expansion in an open-label, phase 1 study. *Ann Oncol* 2014; 25 (4 suppl): 182–183.
44. Yaeger R, Cercek A, O'Reilly EM et al. Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015; 21(6): 1313–1320. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2779.
45. Van Cutsem E, Atreya C, Andre T et al. LBA-07 Updated Results of the MEK inhibitor trametinib (T), BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (BRAFM) metastatic colorectal cancer (mCRC). [online]. Available from: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)50919-X/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)50919-X/fulltext).
46. van Geel R, Tabernero J, Elez E et al. A phase Ib dose-escalation study of encorafenib and cetuximab with or without alpelisib in metastatic BRAF-mutant colorectal cancer. *Cancer Discov* 2017; 7(6): 610–619. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0795.
47. Tabernero J, Geel RV, Guren TK et al. Phase 2 results: encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without alpelisib (ALP) in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer (BRAFM CRC). *J Clin Oncol* 2016; 34 (15 suppl): 3544–3544. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3544.
48. Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS et al. Combined BRAF and MEK inhibition with dabrafenib and trametinib in BRAF V600-mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(34): 4023–4031. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1226.
49. Hong DS, Morris VK, El Osta B et al. Phase IB study of vemurafenib in combination with irinotecan and cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer with BRAFV600E mutation. *Cancer Discov* 2016; 6(12): 1352–1365. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0050.
50. Kopetz S, McDonough SL, Morris VK et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). *J Clin Oncol* 2017; 35 (4 suppl): 520–520.
51. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 1632–1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075.
52. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015; 51(5): 587–594. doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.054.
53. Rowland A, Dias MM, Wiese MD et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015; 112(12): 1888–1894. doi: 10.1038/bjc.2015.325.
54. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol* 2020; 38 (15 suppl): 4001–4001.
55. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol* 2020; 38 (15 suppl): 4039–4039.
56. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.8.
57. Grothey A, Yaeger R, Paez D et al. ANCHOR CRC: a phase 2, open-label, single arm, multicenter study of encorafenib (ENCO), binimetinib (BINI), plus cetuximab (CETUX) in patients with previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). [online]. Available from: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)30911-1/abstract](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)30911-1/abstract).

AKTUÁLNÍ ODBORNÉ I PROFESNÍ INFORMACE PRO LÉKAŘE

**PODROBNÉ ON-LINE ZPRAVODAJSTVÍ Z DOMÁCÍCH
I ZAHRANIČNÍCH MEDICÍNSKÝCH KONGRESŮ**

WWW.TERAPIE.DIGITAL



**REDAKČNÍ
ZPRACOVÁNÍ
ROZHOVORŮ A ZPRÁV
V MÍSTĚ KONÁNÍ
KONGRESU**



**VIDEOZÁZNAMY
Z PŘEDNÁŠEK
A WORKSHOPŮ**



**PUBLIKOVÁNÍ
SOUHRNNÝCH ZPRÁV
V ODBORNÝCH
ČASOPISECH**

Dlouhé nekódující RNA a karcinom z renálních buněk

Long non-coding RNAs and renal cell carcinoma

Fedorko M.^{1,2}, Bohošová J.³, Poprach A.⁴, Pacík D.^{1,2}

¹ Urologická klinika FN Brno

² LF MU Brno

³ CEITEC, MU Brno

⁴ Klinika komplexní onkologické péče MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Poskytnout přehlednou informaci o významu dlouhých nekódujících RNA (lncRNA) v patogenezi karcinomu z renálních buněk (renal cell carcinoma – RCC) a možnostech jejich využití v diagnostice, stanovení prognózy onemocnění a predikci léčebné odpovědi. **Materiál a metody:** Vyhledávání v databázích PubMed a Web of Science s využitím variant klíčových slov „dlouhé nekódující RNA“ („lncRNA“, „long noncoding RNA“, „long non-coding RNA“) a „karcinom z renálních buněk“ („renal cancer“, „renal cell carcinoma“, „kidney cancer“). Separace výsledků týkajících se patogeneze, diagnózy, prognózy a využití jako terapeutických cílů. **Výsledky:** Dlouhé nekódující RNA regulují genovou expresi na všech úrovních. Uplatňují se jako onkogeny i jako nádorové supresory. Mechanismus jejich působení je objasněn pouze částečně, v patogenezi renálního karcinomu však aktivně regulují kaskádu faktorů indukovaných hypoxií, epiteliálně-mezenchymální tranzici, buněčnou proliferaci, buněčný cyklus, apoptózu, lokální invazi a vznik metastáz. Aberrantní exprese ve tkáni nádoru ve srovnání se zdravým renálním parenchymem a korelace expresních hladin s klinicko-patologickými charakteristikami tumoru umožňují potenciální využití mnoha lncRNA jako biomarkerů pro časnou detekci a stanovení prognózy onemocnění vč. odpovědi na cílenou léčbu. Testy *in vitro* naznačují potenciální využití lncRNA jako terapeutických cílů. **Závěr:** Poznatků o dlouhých nekódujících RNA ve vztahu ke karcinomu z renálních buněk rychlým tempem přibývá. V současné době lze některé z nich považovat za slibné biomarkery. Před uvedením do rutinní klinické praxe je potřeba dalšího výzkumu.

Klíčová slova

biomarker – diagnostika – dlouhé nekódující RNA – karcinom z renálních buněk – prognóza

Summary

Background: To provide an overview of the importance of long non-coding RNAs (lncRNAs) in the pathogenesis of renal cell carcinoma and their utility as biomarkers for diagnosis, prognosis and prediction of treatment response. **Materials and methods:** A literature search in the Pubmed and Web of Science databases using the keywords variations of “long non-coding RNA” (“lncRNA”, “long noncoding RNA”, “long non-coding RNA”) and “renal cell carcinoma” (“renal cancer”, “renal cell carcinoma”, “kidney cancer”) was performed. The results related to the pathogenesis, diagnosis, prognosis and use as therapeutic targets were separated. **Results:** Long non-coding RNAs regulate gene expression at different levels. They act both as oncogenes and tumor suppressors. The mechanism of their action has not been fully elucidated, but they are actively involved in the regulation of hypoxia inducible factors pathway, epithelial-mesenchymal transition, cell proliferation, cell cycle regulation, apoptosis, local invasion and development of metastases. Aberrant expression in tumor tissue compared to healthy parenchyma and the correlation of expression levels with clinical-pathological features allow the potential use of many lncRNAs as biomarkers for early detection and prognosis of the disease, including the response to targeted therapy. *In vitro* assays indicate the potential use of lncRNAs as therapeutic targets. **Conclusion:** Our knowledge of long non-coding RNAs in relation to renal cell carcinoma is increasing rapidly. At present, some of them can be considered as promising biomarkers. Further research is needed before they can be introduced into routine clinical practice.

Key words

biomarker – diagnosis – long non-coding RNA – renal cell carcinoma – prognosis

Práce byla podpořena grantovým projektem Ministerstva zdravotnictví ČR AZV NV18-03-00554.

This work was supported by grant project of the Ministry of Health of the Czech Republic No. NV18-03-00554.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Michal Fedorko, Ph.D., FEBU
Urologická klinika FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: fedorko.michal@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 11. 2019

Přijato/Accepted: 10. 12. 2019

doi: 10.14735/amko2020340

Úvod

Karcinom z renálních buněk (renal cell carcinoma – RCC) tvoří 4,2 % ze všech zhoubných nádorů u mužů a 2,6 % u žen [1]. Jeho incidence má stoupající tendenci. Nejvyšších hodnot dosahuje celosvětově v ČR, kde byla v roce 2016 standardizovaná incidence 15,17 případů na 100 000 obyvatel [2]. Pětiletým relativním přežitím na úrovni přibližně 75 % se řadí mezi nejletálnější urologické malignity [3]. Poměrně významná část pacientů je stále diagnostikována v pokročilém stadiu onemocnění, v ČR je až 20 % případů diagnostikováno v klinickém stadiu IV [2]. Kromě zobrazovacích vyšetření není k dispozici spolehlivý biomarker, který by byl použitelný v rutinní praxi pro časnou detekci či stanovení prognózy RCC.

Dlouhé nekódující RNA (long non-coding RNAs – lncRNA) patří do skupiny tzv. nekódujících RNA, což jsou transkripty genomu, které nejsou překládány, tedy nekódují funkční proteiny. Hranice mezi krátkými a dlouhými nekódujícími RNA je přibližně 200 nukleotidů. lncRNA regulují genovou expresi na více úrovních – v jádře buňky se uplatňují při modifikacích chromatinu, transkripční regulaci (aktivace i represe) i posttranskripčních úpravách mRNA (sestřih, transport, translace), v cytoplasmě regulují geno-

vou expresi na posttranskripční (stabilita mRNA, vazba s miRNA), translační i posttranslační úrovni [4]. Uplatňují se v patogenezi různých onemocnění vč. zhoubných nádorů [5]. Regulují totiž zásadní projevy malignity, jako jsou buněčný růst, proliferace, invaze, angiogeneze či metastazování [6]. Cílem předkládané práce je přehled deregulovaných lncRNA u renálního karcinomu, popis jejich role v patogenezi RCC a možnosti využití v diagnostice, stanovení prognózy, příp. jako potenciálních terapeutických cílů.

Materiál a metody

Bylo provedeno systematické vyhledávání v databázích Web of Science a PubMed k datu 3. 10. 2019, zahrnující časové období 2010–2019 a klíčová slova „lncRNA“, „long noncoding RNA“, „long non-coding RNA“, „renal cancer“, „renal cell carcinoma“ a „kidney cancer“. Zadáním („lncRNA“ OR „long noncoding RNA“ OR „long non-coding RNA“) AND („renal cancer“ OR „renal cell carcinoma“ OR „kidney cancer“) v předmětu vyhledávání bylo nalezeno 230 prací, přičemž první relevantní výsledek byl z roku 2011. V první selekci bylo na základě abstrakt vyřazeno 95 prací odpovídajících předem stanoveným vylučovacím kritériím: duplikáty, nedostupný abstrakt, konferenční

abstrakta, editoriały, komentáře, přehledové práce, metaanalýzy, zvířecí modely a práce týkající se primárně jiných malignit, zhoubných nádorů obecně nebo nenádorových onemocnění. Následně byla prvním autorem revidována abstrakta zbylých výsledků a ve druhé selekci bylo vyřazeno 12 výsledků, které nepřinášely novou informaci nebo by mohly být pro čtenáře matoucí. Přehled sumarizuje 123 výsledků, u kterých byly revidovány plné texty (schéma 1). Ačkoli se v mnoha pracích překrývá popis biologických funkcí konkrétních lncRNA, jejich prognostický význam i testy *in vitro*, jsou kvůli přehlednosti uvedeny samostatně. Nejvíce studovaným lncRNA je věnován samostatný prostor.

lncRNA v patogenezi karcinomu z renálních buněk

Tumor supresorové lncRNA

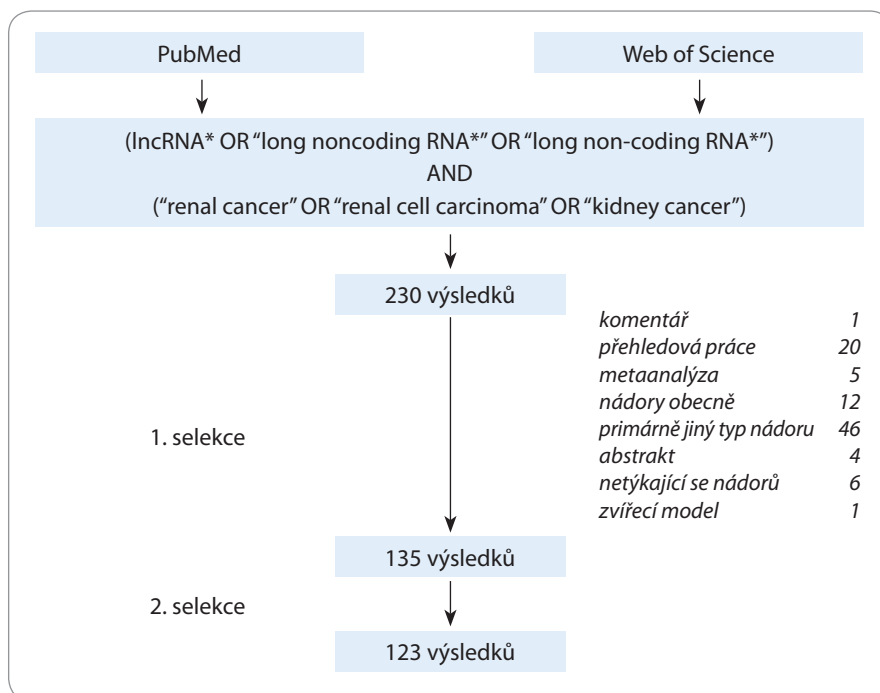
Přehled tumor supresorových lncRNA uvádí tab. 1. Jejich funkce spočívá zejména ve snížení exprese onkogenů nebo útlumu patogenetických drah a regulátorů epiteliálně mezenchymální tranziace (EMT), dále mohou vázat mikroRNA (miRNA, tzv. miRNA „sponging“), příp. destabilizují androgenní receptor (AR). Hladiny těchto lncRNA jsou ve tkáních RCC sniženy, což se ve výsledku projevuje stimulací buněčného cyklu, EMT, nadprodukcí onkogenních proteinů, a tím pádem zvýšenou proliferací nádorových buněk, jejich migrací a útlumem apoptózy [7–28].

MEG3

Expres „maternally expressed gene 3“ je u RCC signifikantně snižena. Indukuje apoptózu buněk RCC aktivací vnitřní mitochondriální dráhy, což vede ke snížení hladiny Bcl-2 a prokaspázy 9 a naopak zvýšení hladin kaspázy 9 a uvolnění cytochromu c do cytoplasmy [17]. Dále tlumí buněčný cyklus („G0/G1 arrest“) prostřednictvím snížení exprese miR-7, která vede k nadprodukcí RASL11B (Ras-like protein family member 11B), čímž navíc inhibuje proliferaci, invazi a migraci buněk ccRCC [16].

SARCC

Tato nádorově supresorová lncRNA se váže na androgenní receptor, čímž do-



Obr. 1. Diagram vyhledávání.

Tab. 1. Přehled nádorově supresorových lncRNA v patogenezi karcinomu z renálních buněk a jejich biologických funkcí.

lncRNA	Mechanismus působení	Poznámka	Odkaz
NR_023387	↓ EMT	↓ onkogen MGP	[7]
ADAMTS9-AS2	miR-27a-3p sponging	↓ FOXO1	[8]
ENST00000434223	↓ Wnt/katenin		[9]
SANT1	↓ SLC47A2	↓ supresorový komplex SFPQ/E2F1/HDAC1	[10]
GASL1	↓ proliferace		[11]
LINC00961	↓ EMT	↓ Slug, N-kadherin	[12]
XIST	miR-106b-5p sponging	↓ p21	[13]
OTUD6B-AS1	↓ Wnt/katenin, ↓ EMT	↓ E-kadherin, N-kadherin, Snail	[14]
KCNQ1DN	↓ c-Myc	↑ cyklin D1	[15]
MEG3	↓ miR-7	↑ zastavení buněčného cyklu ve fázi G0/G1	[16]
	↓ Bcl-2, ↓ prokaspáza 9		[17]
DHRS4-AS1		↑ zastavení buněčného cyklu ve fázi G0/G1	[18]
EGOT			[19]
DANCR			[20]
SARCC	destabilizace AR	↓ Akt, MMP-13, K-RAS, P-ERK	[21, 22]
	destabilizace AR	↓ HIF-2α, c-MYC	[23]
BX357664	↓ TGF-β1/p38/HSP27		[24]
CASC2	cíl miR-21		[25]
TRIM52-AS1			[26]
IRAIN	↑ cyklin D1, ↓ Bax		[27]
GAS5			[28]

ADAMTS9-AS2 – antisense RNA 2 ADAM metalopeptidáza s trombospondinem typu 1 motivu 9, CASC2 – kandidát na náchylnost k nádorům 2, DANCR – protein nekódující RNA antagonizující diferenciaci, DHRS4-AS1 – antisense RNA 4 z rodiny SDR dehydrogenázy/reduktázy, EGOT – transkript onkogeneze eozinofilních granulí, EMT – epiteliálně-mezenchymální tranzice, FOXO1 – vidličkový protein O1, GAS5 – transkript 5 specifický pro zástavu růstu, HDAC1 – histonová deacetyláza 1, IRAIN – intragenní antisense lncRNA na lokusu IGF1R, MGP – matrixový Gla protein, HSP27 – protein tepelného šoku 27, KCNQ1DN – následný soused KCNQ genu, MEG3 – maternálně exprimovaný gen 3, MMP-13 – matricová metaloproteináza 3, OTUD6B-AS1 – antisense RNA 1 obsahující OTU doménu 6B, SARCC – lncRNA potlačující androgenní receptor u renálního karcinomu, SFPQ – sestříhový faktor bohatý na prolin a glutamin, SLC47A2 – protein 2 vytlačující více léků a toxinů, TGF – transformující růstový faktor, TRIM52-AS1 – antisense RNA 1 z rodiny tripartitních motivů 52, XIST – X-neaktivní specifický transkript

↑ – zvýšení exprese, ↓ – utlumení exprese

chází k jeho destabilizaci a inhibici jeho funkce. Následné potlačení exprese miR-143-3p inhibuje další signály, jako jsou *Akt*, *MMP13*, *K-RAS* a *P-ERK*, tedy známé onkogeny [21,22]. Destabilizace AR tlumí i další onkogenní dráhu, *HIF-2α/c-Myc*, SARCC se tedy uplatňuje i v regulaci kaskády HIF (hypoxia-inducible factor) [23].

Onkogenní lncRNA

Přehled onkogenních lncRNA je uveden v tab. 2. Tyto lncRNA přímo stimulují produkci jiných onkogenů nebo

tlumí expresi nádorových supresorů. V mnoha případech vážou miRNA, čímž přímo blokují jejich působení na cílové mRNA. Stimulují známé patogenetické dráhy RCC – HIF kaskádu, *Wnt/katenin*, *PI3K/Akt*, EMT. Ve tkáni nádorů jsou exprimovány ve zvýšené míře [29–88].

HOTAIR

„HOX transcript antisense RNA“ je jednou z nejznámějších onkogenních lncRNA. V patogenezi RCC se typicky uplatňuje miRNA „sponging“. Tímto mechanismem

inhibuje funkci nádorově supresorové miR-124, což vede k nadprodukci 2,8-sialyltransferázy 4, která stimuluje proliferaci, migraci a invazi RCC [42]. Vazba s miR-138, miR-200c, miR-204 nebo miR-217 stimuluje produkci onkogenů, jako jsou *ADAM9*, *EZH2*, *ZEB1* či *ZEB2*, přičemž zvýšená exprese HOTAIR je stimulována působením estrogenového receptoru β, který se kromě RCC uplatňuje i u jiných nádorových onemocnění [43]. Kompetitivní inhibice miR-217 stimuluje produkci HIF-1α a následně AXL [44].

Tab. 2. Přehled onkogenních lncRNA v patogenezi karcinomu z renálních buněk a jejich biologických funkcí.

lncRNA	Mechanismus působení	Poznámka	Odkaz
ATB	↓ p53	vazba p53 na DNMT1	[29]
	↑ EMT	cíl TGF-β	[30]
MALAT1	miR-203 sponging	↑ BIRC5 (survivin)	[31]
	miR-182-5p sponging		[32]
	miR-429 sponging		[33]
	↑ Livin		[34]
	↑ EMT	↑ EZH2, β-kenin	[35]
URRCC	↑ p-Akt	↓ FOXO3	[36]
ITGB1	↓ Mcl-1		[37]
GHET1	↑ EMT		[38]
HOTTIP	↑ PI3K/Akt		[39]
	miR-615-3p sponging	↑ IGF-2	[40]
	↓ LATS2		[41]
HOTAIR	miR-124 sponging		[42]
	miR-138, miR-200c, miR-204, miR-217 sponging	↑ estrogen receptor β	[43]
	miR-217 sponging	↑ HIF1α, AXL	[44]
ZFAS1	miR-10a sponging	↑ SKA1	[45]
EGFR-AS1	↓ degradace EGFR mRNA	↑ EGFR	[46]
LINC-PINT	↑ EZH2	↓ p53	[47]
AFAP1-AS1	↓ PTEN		[48]
PVT1	miR-16-5p sponging		[49]
	↑ EGFR		[50]
	↑ Mcl-1		[51]
	miR-200c sponging	↑ ZEB1, ZEB2	[52]
TUG1	miR-9 sponging	↑ YAP	[53]
	miR-196a sponging		[54]
CRNDE	↑ EMT		[55]
	↑ Wnt/katenin		[56]
HOXA11-AS	miR-146b-5p sponging	↑ MMP16	[57]
DUXAP8	miR-126 sponging		[58]
LUCAT1	miR-495-3p sponging	↑ SATB1	[59]
	↑ Akt		[60]
	↓ p57		[61]
SNHG14	miR-203 sponging	↑ N-WASP	[62]
SNHG15	↑ EMT		[63]
THOR	↑ IGF2BP1	↑ IGF, Myc, GLI1	[64]
SNHG1	↓ miR-137		[65]
MIAT	miR-29c sponging		[66]

MALAT1

„Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1“, označovaný i jako NEAT2 (nuclear-enriched abundant transcript 2), stimuluje EMT a tlumí expresi miR-205 [35]. Inhibice miR-203 zvyšuje expresi onkogenu *BIRC5* (*survivinu*), což vede ke zvýšení proliferace buněk RCC [31]. MALAT1 váže i další tumor supresorové miRNA, jako jsou miR-182-5p a miR-429 [32,33]. Zvýšená exprese MALAT1 u RCC vede k nadprodukci proteinu Livin, který stimuluje nádorový růst zejména blokováním apoptózy [34].

LUCAT1

„Lung cancer associated transcript 1“ je důležitým regulátorem proliferace. Stimuluje Akt – signální dráhu, dále se váže na polycomb represivní komplex 2 (PRC2), a tlumí tím exprese nádorového supresoru *p57* [60,61]. Inhibice miR-495-3p stimuluje proliferaci a invazi nadprodukcí genu *SATB1* [59].

HOTTIP

„HOX A transcript at the distal tip“ stimuluje signální dráhu PI3K/akt [39]. Kompetitivní inhibice miR-615-3p odblokuje produkci jejího cílového proteinu IGF-2, který má stimulační efekt na růst nádorových buněk [40]. Vazba HOTTIP na EZH2 a specifickou lyzinovou demethylázu 1 tlumí expresi nádorově supresorové kinázy LATS2 [41].

PVT1

„Plasmacytoma variant translocation 1“ se aktivně zapojuje do procesu EMT. Vazba s miR-200c stimuluje expresi *ZEB1* a *ZEB2*, které snižují hladinu E-kadherinu. Ve tkáni RCC byla prokázána i vyšší exprese sestřihové varianty bez exonu 4 [52]. Ke stimulaci proliferace, invaze a EMT dochází interakcí PVT1 s miR-16-5p [49]. Zvýšená hladina PVT1 dále stimuluje expresi onkogenu Mcl-1, který je významným inhibitorem apoptózy [51]. Dalším popsáním mechanismem působení PVT1 je aktivace signální dráhy EGFR [50].

UCA1

„Urothelial cancer associated 1“, původně spojovaný s uroteliálními nádory močového měchýře, se uplatňuje jako

Tab. 2 – pokračování. Přehled onkogenních lncRNA v patogenezi karcinomu z renálních buněk a jejich biologických funkcí.

lncRNA	Mechanismus působení	Poznámka	Odkaz
TP73-AS1	↑ PI3K/Akt/mTOR		[67]
CRPAT4	↑ AVL9		[68]
UCA1	miR-129 sponging	↑ SOX4	[69]
	↑ EZH2, ↓ miR-495	↓ p21	[70]
			[71]
GIHCG			[72]
H19	miR-29a-3p sponging	↑ E2F1	[73]
ROR	↓ p53	↑ c-Myc	[74]
RP11-436H11.5	miR-335-5p sponging	↑ BCL-W	[75]
Z38	↑ EMT		[76]
CCAT1	↑ Livin		[77]
NEAT1	miR-34a sponging	↑ c-MET	[78]
	↑ EMT		[79]
MRCCAT1	↓ NPR3	↑ p38-MAPK	[80]
SRLR	↑ IL-6/STAT3		[81]
HEIRCC	↑ EMT		[82]
ANRIL	↑ β-katenin, Ki-67, EMT		[83]
XIST	↓ miR-302c	↑ SDC1	[84]
LINC00152	↓ miR-205	↓ p16	[85]
UC009YBY.1			[86]
lncARSR	miR-34/miR-449 sponging	↑ AXL, c-MET	[87]
5'aHIF-1α	↑ HIF-1α		[88]
3'aHIF-1α			

↓ – snížení, ↑ – zvýšení

kináza 2, LINC-PINT – dlouhý intergenický protein nekódující transkript RNA indukovaný p53, lncARSR – lncRNA aktivovaná u RCC rezistentního na sunitinib, LUCAT1 – transkript 1 spojený s karcinomem plic, MALAT1 – transkript 1 spojený s metastazujícím karcinomem plic, MAPK – mitogenem aktivovaná protein kináza, Mcl-1 – protein diferenciacie buněk myeloidní leukémie 1, MIAT – transkript spojený s infarktem myokardu, MMP16 – matrixová metaloproteináza 16, MRCCAT1 – transkript 1 spojený s metastatickým renálním karcinomem, Myc – myelocytomatóza, NEAT1 – jaderně obohacený abundanční transkript 1, NPR3 – C receptor natriuretického peptidu, N-WASP – nervový protein Wiskott-Aldrichova syndromu, PI3K – fosfatidylinositol-3-kináza, PTEN – homolog fosfatázy a tenzinu, PVT1 – translokace varianty plazmocytomu 1, RCC – karcinom z renálních buněk, ROR – regulátor přeprogramování, SATB1 – speciální protein vázající AT bohatou sekvenci, SDC1 – syndekan 1, SKA1 – protein 1 spojený s vřetenkem a kinetochorem, SNHG1, SNHG14, SNHG15 – hostitelský gen pro malou nukleolární RNA 1, 14, 15, SOX4 – transkripční faktor SOX-4, SRLR – lncRNA spojená s rezistencí RCC na sorafenib, STAT3 – signální měnič a aktivátor transkripce 3, TGF-β – transformující růstový faktor beta, THOR – vysoce konzervovaná onkogenní lncRNA spojená s varletem, TP73-AS1 – antisense RNA 1 spojená s nádorovým proteinem 73, TUG1 – gen regulovaný taurinem 1, UCA1 – spojená s uroteliálním karcinomem, URRCC – lncRNA BX649059, XIST – X-neaktivní specifický transkript, YAP – yes-asociovaný protein 1, ZEB1, ZEB2 – homeobox vázající E-box zinkových prstů 1, 2, ZFAS1 – antisense RNA 1 zinkového prstu NFX

AFAP1-AS1 – antisense RNA 1 asociovaná s proteinem spojeným s aktinovými vlákny 1, Akt – protein kináza 2, ATB – lncRNA aktivovaná transformujícím růstovým faktorem β, ANRIL – antisense nekódující RNA na locu INK4, AVL9 – AVL9 protein spojený s migrací buněk, AXL – tyrozin-protein kinázový receptor UFO, BCL-W – protein 2 podobný Bcl-2, BIRC5 – bakulovirový inhibitor 5 obsahující opakování apoptózy, CCAT1 – transkript 1 spojený s karcinomem tlustého střeva, c-MET – receptor hepatocytového růstového faktoru, CRNDE – protein nekódující gen odlišně exprimovaný u kolorektální neoplázie, CRPAT4 – transkript 4 spojený s prognózou světlobuněčného RCC, DNMT1 – DNA metyltransferáza 1, DUXAP8 – pseudogen 8 dvojitého homeoboxu A, EGFR – receptor epidermálního růstového faktoru, EZH2 – zesilovač zeste homologu 2, EMT – epiteliálně-mezenchymální tranziční, E2F1 – transkripční faktor E2F1, FOXO3 – vidličkový protein O3, GHET1 – transkript 1 vysoce exprimovaný u karcinomu žaludku, GIHCG – lncRNA postupně zvýšená během hepatokarcinogeneze, GLI1 – onkogen spojený s gliomem, HEIRCC – vysoce exprimovaný u renálního karcinomu, HIF1α – hypoxií indukovaný faktor 1 alfa, HOTAIR – antisense RNA transkript HOX genu, HOTTIP – transkript HOX A na distální špičce, HOX – homeobox, IGF – růstový faktor podobný inzulinu, IGF2BP1 – protein 1 vázající mRNA růstového faktoru podobného inzulinu 2, IL-6 – interleukin 6, ITGB1 – integrin beta-1, LATS2 – velká nádorově supresorová

onkogen i v patogenezi RCC [71]. Inhibicí exprese miR-129 stimuluje expresi cílového genu *SOX4* s antiapoptotickým efektem [69]. Ke stimulaci buněčné

proliferace buněk RCC dochází zvýšením exprese *EZH2* a interakcí s miR-495. *EZH2* dále tlumí expresi nádorového supresoru *p21* [70].

lncRNA jako diagnostické biomarkery RCC

Ve srovnání s nenádorovou tkání jsou ve tkáni RCC aberantně exprimovány

Tab. 3. Vybrané studie stanovující expresní profily lncRNA u karcinomu z renálních buněk.

Rok	Velikost souboru	Subtyp RCC	Odlišně exprimované lncRNA	Up-regulované	Down-regulované	Odkaz
2012	6	ccRCC	726	146	480	[89]
2013	11	ccRCC	40	14	26	[90]
2015	475	ccRCC	1 943			[91]
2015	15	ccRCC	1 308	568	740	[92,93]
2016	59	chRCC	143	41	102	[94]
2017	530	ccRCC	5 200	2 445		[95]
2018	519	ccRCC	1 518	1 059	459	[96]
2018	5	ccRCC	1 554	943	611	[60]

RCC – karcinom z renálních buněk

Tab. 4. Panely prognostických lncRNA u karcinomu z renálních buněk.

Počet lncRNA	Konkrétní lncRNA	Odkaz
6	CTA-384D8.35, CTD-2263F21.1, LINC01510, RP11-352G9.1, RP11-395B7.2, RP11-426C22.4	[102]
9	RP13-463N16.6, CTD-2201E18.5, RP11-430G17.3, AC005785.2, RP11-2E11.9, TFAP2A-AS1, RP11-133F8.2, RP11-297L17.2, RP11-348J24.2	[103]
6	AC003092.1, AC079160.1, COL18A1-AS1, LINC00520, LINC02154, SLC7A11-AS1	[104]
11	AC016773.1, HOTTIP, LINC00460, NALCN-AS1, PVT1, TRIM36-IT1, WT1-AS, COL18A1-AS1, LINC00443, LINC00472, TCL6	[105]
4	ENSG00000255774, ENSG00000248323, ENSG00000260911, ENSG00000231666	[106]
6	LINC00520, PIK3CD-AS1, LINC01559, CEACAM22P, MSL3P1, TREML3P	[107]
9	SLC25A5-AS1, COL18A1-AS1, WT1-AS1, AC016773.1, LINC00460, LINC00313, HOTTIP, FGF14-AS1, AS10502.1	[96]
19	LOC606724, SCART1, SNORA8, LOC728024, HAVCR1P1, FCGR1CP, LINC00240, LINC00894, GK3P, SNHG3, KIAA0125, URB1-AS1, ZNF542P, TINCR, LINC00926, PDXDC2P, COL18A1-AS1, LINC00202-1, LINC00937	[108]
4	RAB31, ACTN4	[109]
2	ENSG00000241684, NEAT1	[110]
6	COL18A1-AS1, WT1-AS, LINC00443, TCL6, AL356356.1, SLC25A5.AS1	[111]
7	AFAP1-AS1, GAS6-AS1, RP11-1C8.7, RP11-21L19.1, RP11-503C24.1, RP11-536I6.2, RP11-63A11.1	[112]
2	PVT1, DUXAP8	[95]
2	CRNDE, ENSG00000244020	[113]
5	AC069513.4, AC003092.1, CTC-205M6.2, RP11-507K2.3, U91328.21	[114]

stovky lncRNA (tab. 3). Výrazně deregulované lncRNA v nádorové tkáni ve srovnání s tkání nenádorovou tedy mohou představovat potenciální diagnostické biomarkery pro odlišení pacientů s RCC od pacientů bez nádoru. Expresní profily lncRNA jsou stanoveny vysokokapacitními metodami jako microarray assay,

sekvenování nové generace nebo sekvenování na čipu. Novější práce obvykle využívají dostupné informace z TCGA (The Cancer Genome Atlas), kdy jsou vybrané lncRNA poté validovány na kohortě pacientů s RCC [60,89–96].

Ačkoli množství prací udává významné rozdíly v expresi jednotlivých lncRNA mezi nádorovou a nenádorovou

tkání, pouze v několika z nich se objevují údaje o diagnostické přesnosti umožňující odlišení pacientů od zdravých kontrol, jako je ROC analýza či stanovení senzitivity a specifity [14,18,97]. Výsledky u PVT1 (AUC 0,8567, senzitivita 86,67 %, specifita 76,67 %), LUCAT1 (AUC

0,7756, senzitivita a specifická 90 %) a LINC00982 (AUC 0,9578, senzitivita 76,67 %, specifická 66,67 %) se jeví z hlediska diagnostiky jako velmi slibné [98].

Stanovení hladin cirkulujících lncRNA jako minimálně invazivního způsobu diagnostiky RCC zapadá do konceptu tzv. tekuté biopsie (liquid biopsy). Kromě cirkulujících nádorových buněk a cirkulující nádorové DNA jsou již dostupné práce i o využití lncRNA v detekci různých nádorových onemocnění [99]. Informace o možném využití cirkulujících lncRNA jako biomarkerů RCC jsou zatím nedostatečné. Ojedinelé studie popisují dobrou diskriminační schopnost pro odlišení pacientů s RCC od zdravých kontrol (AUC 0,920, senzitivita 87 %, specifická 84,8 %) a dokonce odlišení pacientů v časném stadiu RCC od zdravých kontrol (AUC 0,886, senzitivita 80,7 %, specifická 84,8 a více) u onkogenní lncRNA GIHCG [72]. Panel pěti cirkulujících lncRNA (LET – low expression in tumor, PVT1 – plasmacytoma variant translocation, PANDAR – promoter of CDKN1A antisense DNA damage activated RNA, PTENP1 – phosphatase and tensin homolog pseudogene 1, linc00963) dokáže spolehlivě odlišit ccRCC od zdravých kontrol v tréninkové (AUC 0,90, senzitivita 79,2 %, specifická 88,9 %) i testovací kohortě (AUC 0,823, senzitivita 67,6 %, specifická 91,4 %). Pro odlišení ccRCC stadia I byla dosažena AUC 0,85 [100]. Sérové hladiny ACTB a MALAT1 nejsou u pacientů s urologickými nádory (vč. RCC) signifikantně vyšší než u nenádorových onemocnění [101].

lncRNA jako prognostické biomarkery

Aberantní exprese lncRNA koreluje u mnoha lncRNA s klinickopatologickými charakteristikami tumoru a ovlivňuje prognózu pacienta. Nejčastěji sledovanými parametry jsou celkové přežití a nádorově specifické přežití. Dostupná data se opírají buď o výzkum jednotlivých lncRNA, nebo se jedná o analýzu dat z TGCA databáze, kdy je obvykle jako prognostický biomarker hodnocen panel několika lncRNA, které jsou použity ke kalkulaci rizikového skóre. V případě onkogenních lncRNA je vyšší exprese vesměs spojena s horší prognózou,

Tab. 5. Vztah expresních hladin jednotlivých lncRNA s prokazatelným vztahem k prognóze karcinomu z renálních buněk.

lncRNA	Exprese	Prognóza	Odkaz
ADAMTS9-AS2	↓	↓	[8]
ENST00000434223	↓	↓	[9]
DHRS4-AS1	↓	↓	[18]
LOC389332	↓	↓	[115]
TCL6	↓	↓	[116]
SDPR-AS	↓	↓	[117]
NBAT-1	↓	↓	[118]
HOTTIP	↑	↓	[39]
ZFAS1	↑	↓	[45]
EGFR-AS1	↑	↓	[46]
OTUD6B-AS1	↑	↓	[14]
LINC-PINT	↑	↓	[47]
AFAP-AS1	↑	↓	[48]
PVT1	↑	↓	[49,50,52,119]
SNHG6	↑	↓	[120]
CRNDE	↑	↓	[55]
HOTTIP	↑	↓	[40]
LUCAT1	↑	↓	[59–61]
MIAT	↑	↓	[66]
TP73-AS1	↑	↓	[67]
GIHCG	↑	↓	[72]
ROR	↑	↓	[74]
RP11-436H11.5	↑	↓	[75]
NEAT1	↑	↓	[78,79]
MFI2-AS1	↑	↓	[121]
MRCCAT1	↑	↓	[80]
ATB	↑	↓	[122]
PANDAR	↑	↓	[123]
UCA1	↑	↓	[70]
SLINKY	↑	↓	[124]
TUG1	↑	↓	[125]
LINC00152	↑	↓	[85,126]
MALAT1	↑	↓	[35,127]
ZNF180-2	↑	↓	[97]
H19	↑	↓	[128]
CADM1-AS1	↓	↓	[129]
SPRY-IT1	↑	↓	[130]

↑ – zvýšená exprese, ↓ – snížená exprese / horší prognóza

Tab. 6. lncRNA jako potenciální terapeutické cíle léčby karcinomu z renálních buněk.

lncRNA	<i>In vitro</i> test	Efekt	Odkaz
ADAMTS9-AS2	↑	POS	[8]
ATB	↓	POS	[29,30]
GASL1	↑	POS	[11]
LINC00961	↑	POS	[132]
ITGB1	↑	NEG	[37]
GHET1	↓	POS	[38]
HOTTIP	↓	POS	[39,40]
	↑	NEG	[39]
ZFAS1	↓	POS	[45]
OTUD6B-AS1	↑	POS	[14]
KCNQ1DN	↑	POS	[15]
LINC-PINT	↓	POS	[47]
AFAP1-AS1	↓	POS	[48]
PVT1	↓	POS	[49,51,98]
MALAT1	↓	POS	[32,33,35,127]
	↑	NEG	[34]
SNHG15	↓	POS	[63]
THOR	↑	NEG	[64]
	↓	POS	[64]
SNHG1	↓	POS	[65]
LUCAT1	↓	POS	[60]
DHRS4-AS1	↑	POS	[18]
TP73-AS1	↑	NEG	[67]
CRPAT4	↓	POS	[68]
UCA1	↓	POS	[69–71]
GIHCG	↓	POS	[72]
H19	↓	POS	[73,128]
ROR	↓	POS	[74]
EGOT	↑	POS	[19]
RP11-436H11.6	↓	POS	[75]
DANCR	↑	POS	[20]
Z38	↓	POS	[76]
CCAT1	↓	POS	[77]
MRCCAT1	↓	POS	[80]
PANDAR	↓	POS	[123]
HOTAIR	↓	POS	[44]
SLINKY	↓	POS	[124]
HEIRCC	↓	POS	[82]
ANRIL	↓	POS	[83]

u tumor supresorových lncRNA je vztah opačný. Studie zkoumající prognostický význam panelů o různém počtu lncRNA jsou prezentovány v tab. 4 [95,96,102–114]. Přehled jednotlivých lncRNA ve vztahu k prognóze RCC je uveden v tab. 5 [8,9,14,18,35,39,40,45–50,52,55,59–61,66,67,70,72,74,75,78–80,85,97,115–130].

lncRNA jako prediktivní biomarkery odpovědi na cílenou léčbu

Byla identifikována ARSR (lncRNA activated in RCC with sunitinib resistance), jejíž vysoká hladina exprese koreluje se špatnou odpovědí na sunitinib. Mechanismus tohoto působení spočívá v kompetitivní inhibici miR-34 a miR-449, čímž dochází ke zvýšení exprese *AXL* a *c-MET* v nádorových buňkách. Navíc se ARSR může inkorporovat do exozomů a přenášet i na senzitivní buňky, což dále zvyšuje rezistenci na sunitinib [87]. Některé genetické varianty ARSR, např. rs7859384ARSR, jsou však spojeny s lepší citlivostí na léčbu [131]. Hladina nádorově supresorové lncRNA SARCC (suppressing androgen receptor in RCC) se během léčby sunitinibem zvyšuje, což potvrdí efekt této léčby a citlivost na ni [21]. Ve vztahu k léčbě sorafenibem je popsána lncRNA SRLR (sorafenib resistance-associated lncRNA in RCC), která je ve zvýšené míře exprimována u RCC rezistentních na sorafenib. Její utlumení senzitivizuje původně neodpovídající buňky k léčbě sorafenibem [81]. *In vitro* testování prokázalo zvýšení senzitivity buněk RCC na sorafenib i po utlumení exprese onkogenní NEAT1 [78].

lncRNA jako potenciální terapeutické cíle

Úvahy o využití lncRNA jako terapeutických cílů vychází z *in vitro* (příp. *in vivo* na zvířecích modelech) experimentů, při kterých je exprese studované lncRNA utlumena nebo zvýšena, případně je provedena transfekce buněčných linií konkrétní lncRNA. Následně je pozorován vliv na biologické vlastnosti buněčných linií, jako je proliferace, migrace či apoptóza. Tab. 6 prezentuje výsledky *in vitro* experimentů u konkrétních lncRNA, které autoři po-

Tab. 6. lncRNA jako potenciální terapeutické cíle léčby karcinomu z renálních buněk.

lncRNA	In vitro test	Efekt	Odkaz
XIST	↓	POS	[84]
SDPR-AS	↑	POS	[117]
NEAT1	↓	POS	[79]
FTX	↓	POS	[133]
BX357664	↑	POS	[24]
CRNDE	↑	NEG	[56]
UC009YBY.1	↓	POS	[86]
CASC2	↑	POS	[25]
TRIM52-AS1	↑	POS	[26]
IRAIN	↑	POS	[27]
LINC00152	↑	NEG	[126]
	↓	POS	[126]
MEG3	↑	POS	[17]
NBAT-1	↓	NEG	[117]
CADM-AS1	↑	POS	[129]
SPRY-IT1	↓	POS	[130]
GAS5	↑	POS	[28]

↑ – zvýšení exprese, ↓ – utlumení exprese, POS – příznivý efekt (potlačení nádorových vlastností v buněčné linii), NEG – nepříznivý efekt (stimulace nádorových vlastností v buněčné linii)

važují za potenciální terapeutické cíle u pacientů s RCC [8,11,14,15,17–20,24–30,32–35,37–40,44,45,47–49,51,56,60,63–65,67–77,79,80,82–84,86,98,117,118,123,124,126–130,132,133].

Závěr

U RCC je popsána aberantní exprese mnoha lncRNA. Uplatňují se jako onkogeny i jako nádorové supresory a v patogenezi RCC sehrávají důležitou roli při regulaci buněčné proliferace, buněčného cyklu, apoptózy, migrace, invaze a metastazování. Mechanismus jejich působení zahrnuje známé dráhy jako VHL/HIF kaskáda, Wnt-katenin, PI3K/Akt, dále EMT či přímou regulaci známých onkogenů nebo represí tumor supresorů. V mnoha případech vážou miRNA („sponging“), a brání tak jejich vazbě na mRNA. Odlišné expresní profily, vztah k prognóze onemocnění a reakce na cílenou léčbu naznačují potenciální využití lncRNA jako biomarkerů pro časnou

detekci RCC a stanovení jeho prognózy. Výsledky testů na buněčných liniích *in vitro* („knockdown“ onkogenních lncRNA nebo stimulace nádorově supresorových lncRNA) jsou příslibem pro využití lncRNA jako terapeutických cílů. V době nastupující imunoterapie RCC lze očekávat další intenzivní výzkum lncRNA ve vztahu k receptoru PD-1, resp. PD-L1.

Literatura

1. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69(5): 363–385. doi: 10.3322/caac.21565.
2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
3. Howlader N, Noone A, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016. [online]. Dostupné z: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2016.
4. Yang L, Froberg JE, Lee JT. Long noncoding RNAs: fresh perspectives into the RNA world. *Trends Biochem Sci* 2014; 39(1): 35–43. doi: 10.1016/j.tibs.2013.10.002.
5. Schmitt AM, Chang HY. Long noncoding RNAs in cancer pathways. *Cancer Cell* 2016; 29(4): 452–463. doi: 10.1016/j.ccell.2016.03.010.

6. Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA Biol* 2012; 9(6): 703–719. doi: 10.4161/rna.20481.
7. Zhou H, Guo L, Yao WM et al. Silencing of tumor-suppressive NR_023387 in renal cell carcinoma via promoter hypermethylation and HNF4A deficiency. *J Cell Physiol* 2019. [In print]. doi: 10.1002/jcp.29115.
8. Song EL, Xing L, Wang L et al. lncRNA ADAMTS9-AS2 inhibits cell proliferation and decreases chemoresistance in clear cell renal cell carcinoma via the miR-27a-3p/FOXO1 axis. *Aging* 2019; 11(15): 5705–5725. doi: 10.18632/aging.102154.
9. Luo NQ, Ma DR, Yang XC et al. Long non-coding RNA ENST00000434223 inhibits the progression of renal cancer through Wnt/hygro-catenin signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(16): 6868–6877. doi: 10.26355/eurrev_201908_18726.
10. Gao ZZ, Chen MJ, Tian XK et al. A novel human lncRNA SANT1 cis-regulates the expression of SLC47A2 by altering SFPO/E2F1/HDAC1 binding to the promoter region in renal cell carcinoma. *RNA Biol* 2019; 16(7): 940–949. doi: 10.1080/15476286.2019.1602436.
11. Dong JP, Zheng SP, Yang XY et al. Cell proliferation in kidney carcinoma is inhibited by lncRNA GASL1. *Eur J Inflamm* 2019; 17: 1–6. doi: 10.1177/2058739219854598.
12. Chen DM, Zhu M, Su H et al. LINC00961 restrains cancer progression via modulating epithelial-mesenchymal transition in renal cell carcinoma. *J Cell Physiol* 2019; 234(5): 725–765. doi: 10.1002/jcp.27483.
13. Sun K, Jia ZK, Duan RR et al. Long non-coding RNA XIST regulates miR-106b-5p/P21 axis to suppress tumor progression in renal cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 510(3): 416–20. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.01.116.
14. Wang G, Zhang ZJ, Jian WG et al. Novel long noncoding RNA OTUD6B-AS1 indicates poor prognosis and inhibits clear cell renal cell carcinoma proliferation via the Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Mol Cancer* 2019; 18: 1–15. doi: 10.1186/s12943-019-0942-1.
15. Yang F, Wu QJ, Zhang L et al. The long noncoding RNA KCNQ1DN suppresses the survival of renal cell carcinoma cells through downregulating c-Myc. *J Cancer* 2019; 10(19): 4662–4670. doi: 10.7150/jca.29280.
16. He HC, Dai J, Zhuo R et al. Study on the mechanism behind lncRNA MEG3 affecting clear cell renal cell carcinoma by regulating miR-7/RASL11B signaling. *J Cell Physiol* 2018; 233(12): 9503–9515. doi: 10.1002/jcp.26849.
17. Wang M, Huang T, Luo G et al. Long non-coding RNA MEG3 induces renal cell carcinoma cells apoptosis by activating the mitochondrial pathway. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2015; 35(4): 541–545. doi: 10.1007/s11596-015-1467-5.
18. Wang CL, Wang G, Zhang ZJ et al. The downregulated long noncoding RNA DHRS4-AS1 is protumoral and associated with the prognosis of clear cell renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 5631–5646. doi: 10.2147/OTT.S164984.
19. Jin L, Quan J, Pan X et al. Identification of lncRNA EGOT as a tumor suppressor in renal cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2017; 16(5): 7072–7079. doi: 10.3892/mmr.2017.7470.
20. Jin L, Fu HF, Quan J et al. Overexpression of long non-coding RNA differentiation antagonizing non-protein coding RNA inhibits the proliferation, migration and invasion and promotes apoptosis of renal cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2017; 16(4): 4463–4468. doi: 10.3892/mmr.2017.7135.
21. Zhai W, Sun Y, Guo CC et al. lncRNA-SARCC suppresses renal cell carcinoma (RCC) progression via altering the androgen receptor (AR)/miRNA-143-3p signals. *Cell Death and Differ* 2017; 24(9): 1502–1517. doi: 10.1038/cdd.2017.74.
22. Zhai W, Chang C, Zheng JH et al. lncRNA-SARCC suppresses clear cell renal cell carcinoma (RCC) progression via altering the androgen receptor (AR)/miRNA-143-3p

- signals. *Cell Death Differ* 2017; 24(9): 1502–1517. doi: 10.1038/cdd.2017.74.
23. Zhai W, Sun Y, Jiang M et al. Differential regulation of lncRNA-SARCC suppresses VHL-mutant RCC cell proliferation yet promotes VHL-normal RCC cell proliferation via modulating androgen receptor/HIF-2 α /C-MYC axis under hypoxia. *Oncogene* 2016; 35(37): 4866–4880. doi: 10.1038/onc.2016.19.
24. Liu YY, Qian J, Li X et al. Long noncoding RNA BX357664 regulates cell proliferation and epithelial-to-mesenchymal transition via inhibition of TGF- β 1/p38/HSP27 signaling in renal cell carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7(49): 81410–81422. doi: 10.18632/oncotarget.12937.
25. Cao YJ, Xu RF, Xu XL et al. Downregulation of lncRNA CASC2 by microRNA-21 increases the proliferation and migration of renal cell carcinoma cells. *Mol Med Rep* 2016; 14(1): 1019–1025. doi: 10.3892/mmr.2016.5337.
26. Liu Z, Yan HY, Xia SY et al. Downregulation of long non-coding RNA TRIM52-AS1 functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2016; 13(4): 3206–3212. doi: 10.3892/mmr.2016.4908.
27. Wang ZQ, Liu Q, Li TQ et al. Abnormal expressed long non-coding RNA IRAIN inhibits tumor progression in human renal cell carcinoma cells. *Open Life Sci* 2016; 11(1): 200–205. doi: 10.1515/biol-2016-0026.
28. Qiao HP, Gao WS, Huo JX et al. Long non-coding RNA GAS5 functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(2): 1077–1082. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.2.1077.
29. Song C, Xiong YH, Liao WB et al. Long noncoding RNA ATB participates in the development of renal cell carcinoma by downregulating p53 via binding to DNMT1. *J Cell Physiol* 2019; 234(8): 12910–12917. doi: 10.1002/jcp.27957.
30. Xiong J, Liu Y, Jiang L et al. High expression of long non-coding RNA lncRNA-ATB is correlated with metastases and promotes cell migration and invasion in renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46(4): 378–384. doi: 10.1093/jco/hyv214.
31. Zhang HM, Li W, Gu WY et al. MALAT1 accelerates the development and progression of renal cell carcinoma by decreasing the expression of miR-203 and promoting the expression of BIRC5. *Cell Prolif* 2019; 52(5): e12640. doi: 10.1111/cpr.12640.
32. Kulkarni P, Dasgupta P, Bhat NS et al. Elevated miR-182-5p associates with renal cancer cell mitotic arrest through diminished MALAT-1 expression. *Mol Cancer Res* 2018; 16(11): 1750–1760. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0762.
33. Jiang LT, Wan CH, Guo QH et al. Long noncoding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) promotes renal cell carcinoma progression via sponging miRNA-429. *Med Sci Monit* 2018; 24: 1794–1801. doi: 10.12659/MSM.909450.
34. Chen SA, Ma PP, Zhao Y et al. Biological function and mechanism of MALAT-1 in renal cell carcinoma proliferation and apoptosis: role of the MALAT-1-Livin protein interaction. *J Physiol Sci* 2017; 67(5): 577–585. doi: 10.1007/s12576-016-0486-8.
35. Hirata H, Hinoda Y, Shahryari V et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes aggressive renal cell carcinoma through Ezh2 and interacts with miR-205. *Cancer Res* 2015; 75(7): 1322–1331. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2931.
36. Zhai W, Zhu R, Ma J et al. A positive feed-forward loop between lncRNA-URRCC and EGFL7/P-AKT/FOXO3 signaling promotes proliferation and metastasis of clear cell renal cell carcinoma. *Mol Cancer* 2019; 18(1): 81. doi: 10.1186/s12943-019-0998-y.
37. Zheng XL, Zhang YY, Lv WG. Long noncoding RNA lTGB1 promotes migration and invasion of clear cell renal cell carcinoma by downregulating Mcl-1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(5): 1996–2002. doi: 10.26355/eur-rev_201903_17238.
38. Xie WJ, Chen Q, Liu X et al. Silencing of the long non-coding RNA GHET1 inhibits cell proliferation and migration of renal cell carcinoma through epithelial-mesenchymal transition. *Oncol Lett* 2019; 17(3): 3173–3180. doi: 10.3892/ol.2019.9967.
39. Su Y, Lu JX, Chen XG et al. Long non-coding RNA HOT-TIP affects renal cell carcinoma progression by regulating autophagy via the PI3K/Akt/Atg13 signaling pathway. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145(3): 573–588. doi: 10.1007/s00432-018-2808-0.
40. Wang QF, Wu GZ, Zhang ZW et al. Long non-coding RNA HOTIP promotes renal cell carcinoma progression through the regulation of the miR-615/IGF-2 pathway. *Int J Oncol* 2018; 53(5): 2278–2288. doi: 10.3892/ijo.2018.4539.
41. Peng FF, Shi XL, Meng Y et al. Long non-coding RNA HOTIP is upregulated in renal cell carcinoma and regulates cell growth and apoptosis by epigenetically silencing of LAT52. *Biomed Pharmacother* 2018; 105: 1133–1140. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.081.
42. Pan Y, Wu YJ, Hu JL et al. Long noncoding RNA HOTAIR promotes renal cell carcinoma malignancy through α -2,8-sialyltransferase 4 by sponging microRNA-124. *Cell Prolif* 2018; 51(6): e12507. doi: 10.1111/cpr.12507.
43. Ding J, Yeh CR, Sun Y et al. Estrogen receptor beta promotes renal cell carcinoma progression via regulating lncRNA HOTAIR-miR-138/200c/204/217 associated CeRNA network. *Oncogene* 2018; 37(37): 5037–5053. doi: 10.1038/s41388-018-0175-6.
44. Hong Q, Li O, Zheng W et al. lncRNA HOTAIR regulates HIF-1 α /AXL signaling through inhibition of miR-217 in renal cell carcinoma. *Cell Death Dis* 2017; 8: e2772. doi: 10.1038/cddis.2017.181.
45. Dong D, Mu ZY, Wei N et al. Long non-coding RNA ZFAS1 promotes proliferation and metastasis of clear cell renal cell carcinoma via targeting miR-10a/SKA1 pathway. *Biomed Pharmacother* 2019; 111: 917–925. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.143.
46. Wang AB, Bao Y, Wu ZJ et al. Long noncoding RNA EGFR-AS1 promotes cell growth and metastasis via affecting HuR mediated mRNA stability of EGFR in renal cancer. *Cell Death Dis* 2019; 10: 154. doi: 10.1038/s41419-019-1331-9.
47. Duan JY, Ma X, Shi J et al. Long noncoding RNA LINC-PINT promotes proliferation through EZH2 and predicts poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *Oncotargets Ther* 2019; 12: 4729–4740. doi: 10.2147/OTT.S202938.
48. Mu ZY, Dong D, Wei N et al. Silencing of lncRNA AFAP1-AS1 inhibits cell growth and metastasis in clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Res* 2019; 27(6): 653–661. doi: 10.37277/096504018X15420748671075.
49. Ren Y, Huang WP, Weng GB et al. lncRNA PVT1 promotes proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition of renal cell carcinoma cells through downregulation of miR-16-5p. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 2563–2575. doi: 10.2147/OTT.S190239.
50. Li WC, Zheng ZS, Chen HC et al. Knockdown of long non-coding RNA PVT1 induces apoptosis and cell cycle arrest in clear cell renal cell carcinoma through the epidermal growth factor receptor pathway. *Oncol Lett* 2018; 15(5): 7855–7863. doi: 10.3892/ol.2018.8315.
51. Wu QJ, Yang F, Yang ZX et al. Long noncoding RNA PVT1 inhibits renal cancer cell apoptosis by up-regulating Mcl-1. *Oncotarget* 2017; 8(60): 101865–101875. doi: 10.18632/oncotarget.21706.
52. Yang T, Zhou H, Liu PJ et al. lncRNA PVT1 and its splicing variant function as competing endogenous RNA to regulate clear cell renal cell carcinoma progression. *Oncotarget* 2017; 8(49): 85353–85367. doi: 10.18632/oncotarget.19743.
53. Liu S, Yang YT, Wang WW et al. Long noncoding RNA TUG1 promotes cell proliferation and migration of renal cell carcinoma via regulation of YAP. *J Cell Biochem* 2018; 119(12): 9694–9706. doi: 10.1002/jcb.27284.
54. Yang Y, Sun DM, Yu JF et al. Long noncoding RNA TUG1 promotes renal cell carcinoma cell proliferation, migration and invasion by downregulating microRNA-196a. *Mol Med Rep* 2018; 18(6): 5791–5798. doi: 10.3892/mmr.2018.9608.
55. Ding CG, Han F, Xiang HL et al. lncRNA CRNDE is a biomarker for clinical progression and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Cell Biochem* 2018; 119(12): 10406–10414. doi: 10.1002/jcb.27389.
56. Shao K, Shi TM, Yang Y et al. Highly expressed lncRNA CRNDE promotes cell proliferation through Wnt/ β -catenin signaling in renal cell carcinoma. *Tumor Biol* 2016; 37(12): 15997–16004. doi: 10.1007/s13277-016-5440-0.
57. Yang Q, Zhang JQ, Jin JJ et al. Long non-coding RNA promotes the growth and invasion of renal cancer by sponging miR-146b-5p to upregulate MMP16 expression. *J Cell Physiol* 2018; 233(12): 9611–969. doi: 10.1002/jcp.26864.
58. Huang T, Wang X, Yang XK et al. Long non-coding RNA DUXAP8 enhances renal cell carcinoma progression via downregulating miR-126. *Med Sci Monit* 2018; 24: 7340–7347. doi: 10.12659/MSM.910054.
59. Wang LN, Zhu XQ, Song XS et al. Long noncoding RNA lung cancer associated transcript 1 promotes proliferation and invasion of clear cell renal cell carcinoma cells by negatively regulating miR-495-3p. *J Cell Biochem* 2018; 119(9): 7599–7609. doi: 10.1002/jcb.27099.
60. Zheng ZS, Zhao FJ, Zhu DJ et al. Long non-coding RNA LUCAT1 promotes proliferation and invasion in clear cell renal cell carcinoma through AKT/GSK-3 β signaling pathway. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48(3): 891–904. doi: 10.1159/000491957.
61. Xiao HB, Bao L, Xiao W et al. Long non-coding RNA Lucat1 is a poor prognostic factor and demonstrates malignant biological behavior in clear cell renal cell carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8(69): 113622–113634. doi: 10.18632/oncotarget.21185.
62. Liu GH, Ye ZX, Zhao X et al. SP1-induced up-regulation of lncRNA SNHG14 as a ceRNA promotes migration and invasion of clear cell renal cell carcinoma by regulating N-WASP. *Am J Cancer Res* 2017; 7(12): 2515–2525.
63. Du Y, Kong CZ, Zhu YY et al. Knockdown of SNHG15 suppresses renal cell carcinoma proliferation and EMT by regulating the NF- κ B signaling pathway. *Int J Oncol* 2018; 53(1): 384–394. doi: 10.3892/ijo.2018.4395.
64. Ye XT, Huang H, Huang WP et al. lncRNA THOR promotes human renal cell carcinoma cell growth. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 501(3): 661–667. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.040.
65. Zhao SY, Wang YW, Luo MY et al. Long noncoding RNA small nucleolar RNA host gene 1 (SNHG1) promotes renal cell carcinoma progression and metastasis by negatively regulating miR-137. *Med Sci Monit* 2018; 24: 3824–3831. doi: 10.12659/MSM.910866.
66. Qu Y, Xiao HB, Xiao W et al. Upregulation of MIAT regulates LOXL2 expression by competitively binding MiR-29c in clear cell renal cell carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48(3): 1075–1087. doi: 10.1159/000491974.
67. Liu GH, Zhao X, Zhou JM et al. lncRNA TP73-AS1 promotes cell proliferation and inhibits cell apoptosis in clear cell renal cell carcinoma through repressing KISS1 expression and inactivation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48(1): 371–384. doi: 10.1159/000491767.

Kompletní seznam citací naleznete v online verzi tohoto článku na www.linkos.cz.

Výzvy a riešenia v manažmente kardiotoxicity checkpoint inhibítorov

Challenges and solutions in management of cardiotoxicity induced by checkpoint inhibitors

Mladosičová B.¹, Országhová Z. Jr.², Jablonická M.³, Rečková M.^{4,5}, Chovanec M.², Mego M.²

¹ Oddelenie klinickej patofyziológie, LF UK, Bratislava, Slovenská republika

² II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava, Slovenská republika

³ Onkologická klinika SZU, FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská republika

⁴ NOI, Bratislava, Slovenská republika

⁵ POKO Poprad, s.r.o., Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Používanie inhibítorov imunitných kontrolných bodov (imunitných checkpoint inhibítorov – ICI) dramaticky zlepšilo prognózu mnohých onkologických pacientov. Ich narastajúce používanie však odhalilo aj viacero neočakávaných nežiaducich účinkov – medzi nimi aj kardiovaskulárnych komplikácií. Zvýšená pozornosť sa im začala venovať až v ostatných rokoch, a to najmä pre ich potenciálne fatálny charakter. Ku kardiotoxicite tejto liečby patria myokarditída, poruchy rytmu (atrioventrikulárne blokády, predsieňové a komorové arytmie), perikarditída, infarkt myokardu, dysfunkcia ľavej komory/zlyhávanie srdca, dilatčná kardiomyopatia, kardiogénny šok a náhla kardiálna smrť. Riziko kardiotoxicity ICI sa môže okrem duálnej ICI terapie zvyšovať aj v kombinácii s inou potenciálne kardiotoxickou protinádorovou liečbou, s preexistujúcim poškodením srdca, diabetom, autoimunitným ochorením a niektorými ďalšími rizikovými faktormi. V súčasnosti neexistujú odporúčania pre predikciu a manažment kardiotoxicity asociovanej s ICI. **Cieľ:** V predkladanom článku stručne sumarizujeme poznatky týkajúce sa kardiotoxicity indukovanej týmito inhibítormi a uvádzame novú definíciu myokarditídy navodenej protinádorovou liečbou spolu s návrhom manažmentu imunitou navodenej myokarditídy vypracovaným expertmi v oblasti kardioonkológie.

Kľúčové slová

imunoterapia – inhibítory imunitných kontrolných bodov – nežiaduce účinky – kardiotoxicita – myokarditída

Summary

Background: The use of immune checkpoint inhibitors has dramatically improved the prognosis of many cancer patients. However, their increasing use has also revealed several unexpected side effects – including cardiovascular complications. Increased attention was paid to them in recent years only, especially due to their potentially fatal character. Checkpoint inhibitors cardiotoxicity includes myocarditis, rhythm disorders (atrioventricular blocks, atrial and ventricular arrhythmias), pericarditis, myocardial infarction, left ventricular dysfunction/heart failure, dilated cardiomyopathy, cardiogenic shock and sudden cardiac death. The risk of ICI-associated cardiotoxicity is increased in patients treated with dual immune therapy, in combination with other cardiotoxic drugs, with preexisting cardiac damage, diabetes mellitus, underlying autoimmune disease and some other factors. Currently, there are no guidelines for prediction and management of ICI-associated cardiotoxicity. **Purpose:** Herein, we briefly summarize the findings regarding checkpoint inhibitor-induced cardiotoxicity and provide a new definition of anti-tumor-induced myocarditis together with a suitable design for immune-induced myocarditis management prepared by experts from the field of cardiooncology.

Key words

immunotherapy – immune checkpoint inhibitors – adverse events – cardiotoxicity – myocarditis

Publikácia vznikla s čiastočnou podporou grantu MŠ SR VEGA 01/0610/18.

The article was created with a partial support of the Ministry of Education of the Slovak Republic, grant No. VEGA 01/0610/18.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Beata
Mladosičová, CSc.

Oddelenie klinickej patofyziológie
LF UK
Sasinkova 4
811 08 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: beata.mladosičova@fmed.uniba.sk

Obdržané/Submitted: 31. 12. 2019
Prijaté/Accepted: 19. 2. 2020

doi: 10.14735/amko2020350

Úvod

Ku kardiovaskulárnym (KV) komplikáciám dochádza v súvislosti s mnohými farmakami v rámci systémovej liečby nádorov. Najviac preskúmanou je KV toxicita chemoterapie (a to napr. antracyklínovej (dysfunkcia ľavej komory, zlyhávanie srdca, kardiomyopatia, myokarditída, perikarditída, arytmia), platinových derivátov (hypertenzia a ischemia myokardu), alkylačných cytostatík (myokarditída, perikarditída, srdcové zlyhávanie), antimetabolitov (ischemia myokardu, arytmie), antimikrotubulárnych látok (arytmie, trombóza, ischemia myokardu) a KV poškodenie po rádioterapii zasahujúcej oblasť srdca (ischemia myokardu, chlopňové chyby, perikarditída, myokarditída, arytmie). Neustále pribúdajú poznatky týkajúce sa KV komplikácií cieľenej liečby, a to v súvislosti s anti-HER2 protilátkami (dysfunkcia ľavej komory a srdcové zlyhávanie), antiangiogénnou liečbou s anti-VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor) aktivitou (hypertenzia, arteriálny a venózný tromboembolizmus, kardiomyopatia), PI3K (fosfatidylinozitol-3-kináza) inhibítormi (kardiometabolická toxicita, vrátane hypercholesterolémie, hypertriacylglycerolémie, hyperglykémie), inhibítormi Brutonovej tyrozínkinázy (atriálna fibrilácia, komorové arytmie), multikinázovými inhibítormi používanými v liečbe Ph-pozitívnych leukémií (pľúcna hypertenzia, poškodenie koronárnych, cerebrálnych a periférnych ciev, predĺženie QTc intervalu), imunomodulačnými látkami (tromboembolizmus) a proteazómovými inhibítormi (kardiomyopatia, hypertenzia, tromboembolizmus, arytmie) [1–3].

V ostatných rokoch sú za prelomovú liečbu považované inhibítory kontrolných bodov imunitnej reakcie (immune checkpoint inhibitors – ICI). Ich cieľom je odblokovať suprimovaný imunitný systém prostredníctvom reaktívácie T-lymfocytov. ICI sú monoklonálne protilátky namierené proti cytotoxickému T-lymfocytovému antigénu 4 (CTLA-4), proteínu programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1) a ligandu proteínu programovanej bunkovej smrti-1 (PD-L1). Inhibítory imunitných kontrolných bodov sú súčasťou štandardných liečebných postupov via-

cerých malignít, u ďalších predstavujú perspektívnu liečbu [4,5].

V súčasnosti sa však objavuje čoraz viac dôkazov, že aj u pacientov liečených týmito inhibítormi vzniká poškodenie myokardu aj vodivého systému srdca. Expresia PD1 a PD-L1 na ľudských kardiomyocytoch je známa [6,7]. Priama inhibícia PD-L1 môže urýchliť progresiu preexistujúceho srdcového ochorenia. ICI dokážu spôsobiť prechod z tranzientnej myokarditídy do jej fulminantnej formy, príp. spôsobiť akceleráciu zlyhania srdca až do kardiogénneho šoku [8,9].

Kardiotoxicita navodená inhibítormi imunitných kontrolných bodov

Napriek tomu, že sa KV toxicita navodená ICI v klinických štúdiách zisťuje zriedkavo, v reálnej praxi môže byť jej výskyt vyšší. Kardiotoxicita ICI môže byť menej závažná aj fatálna [8–32]. Väčšina publikovaných vedeckých a odborných článkov týkajúcich sa toxicity ICI doneďava neuvádzala kardiálnu toxicitu. So zvyšujúcim sa počtom pacientov, ktorí sú liečení ICI, sa postupne objavuje stále širšie spektrum ich KV nežiaducich účinkov, a to: myokarditída [10,13–21], perikarditída [29,31], arytmie (predsieňové, komorové, kompletná atrioventrikulárna blokáda) [10,12,27], akútny infarkt myokardu [15], funkčné poškodenie ľavej komory [12,15,28], dilatčná kardiomyopatia [15], Tako-tsubo syndróm [30], vaskulitída [31], kardiogénny šok [8], náhla smrť [13]. Autori Escudier et al [12] publikovali v roku 2017 výsledky observačnej štúdie, ktorá analyzovala klinickú manifestáciu 30 prípadov pacientov, ktorých onkológovia odoslali pre podozrenie na kardiotoxicitu po liečbe ICI na ďalšie klinické odborné vyšetrenie. Pacienti boli vyšetrení pomocou EKG a echokardiografie a bol u nich vykonaný odber kardiálneho troponínu I a mozgového natriuretického peptidu (BNP). Medián času do manifestácie kardiotoxicity bol 65 dní od začiatku terapie, a to v rozmedzí od 2 až do 454 dní, po 1 až 33 infúziách (s mediánom 3 infúzie) [12]. Kardiotoxicita v tomto súbore sa klinicky manifestovala najčastejšie ako dušnosť, palpitácie a prejavy zlyhania srdca. Dysfunkcia ľavej komory

bola zistená v 79 % prípadov, predsieňová fibrilácia v 30 % prípadov, komorová arytmia u 27 % pacientov a poruchy vedenia vzruchu u 17 % pacientov. Konkomitantné prejavy myozitídy boli popísané v 23 % prípadov. Osem z 30 pacientov (27 %) na KV komplikácie zomrelo.

Myokarditída indukovaná inhibítormi imunitných kontrolných bodov

Z kardiovaskulárných komplikácií sa myokarditída (a osobitne jej fulminantnej forme) venuje najviac pozornosti. Diagnostika myokarditídy v súvislosti s protinádorovou liečbou patrí aj dnes medzi najťažšie v kardioonkológii.

Skupina renomovaných amerických odborníkov z oblasti kardionkológie z Vanderbiltskej univerzity v Nashville a Massachusetts General Hospital v Bostone navrhla v roku 2019 definíciu myokarditídy a postup pre diagnostiku myokarditídy u pacientov liečených ICI, ktorá bola uverejnená v prestížnom časopise Circulation [19]. Návrh ich definície myokarditídy po protinádorovej liečbe vrátane ICI je na obr. 1. Podľa týchto expertov sa delí myokarditída indukovaná ICI na jednoznačnú, pravdepodobnú a možnú, pričom je pre jednoznačné potvrdenie myokarditídy potrebný:

- typický nález na endomyokardiálnej biopsii;
- alebo nález na MR srdca spolu so symptómami (ako sú dyspnoe, bolesť na hrudníku, príp. ďalšími symptómami svedčiacimi pre kardiálne zlyhávanie až kardiogénny šok) a zvýšením kardiomarkera (najmä troponínu) alebo EKG nálezom (AV blokády, abnormalít T vln, ST segmentu);
- alebo echokardiografický nález (s abnormalitami pohybu stien komôr, s nízkou ejekčnou frakciou, perikardiálnym výpotkom) spolu s kardiologickou symptomatológiou, so zvýšeným kardiomarkerom, s abnormálnym EKG nálezom spolu s negatívnou angiografiou (pre vylúčenie kardiálnej ischemie).

Podľa nedávno uverejnených odporúčaní Európskej spoločnosti pre klinickú onkológiu (European Society of Medical Oncology – ESMO) [32] pre manažment kardiologických chorôb u pacientov liečených onkologickou liečbou je dôle-

žité pri diagnostike myokarditídy u pacientov s kardiologickými symptómami počas liečby ICI alebo po jej ukončení liečby, príp. s nálezom ľavokomorovej dysfunkcie alebo arytmií na EKG, vyšetriť laboratórne hodnoty troponínu, ale aj BNP alebo N-terminálneho prohormónu mozgového natriuretického proteínu (NTproBNP), C-reaktívneho proteínu, stanoviť protilátky na identifikáciu možných vírusových pôvodcov a vyšetriť pacienta echokardiograficky (aj so zameraním na deformačný ukazovateľ – globálny longitudinálny strain) aj pomocou MR srdca. Odborníci z ESMO odporúčajú vykonať endomyokardiálnu biopsiu, ak existuje vysoká pravdepodobnosť myokarditídy u pacienta, u ktorého nebolo možné potvrdiť túto diagnózu inými metódami.

V doteraz publikovaných vedeckých článkoch bolo na súboroch s pomerne malým počtom pacientov demonštrované, že myokarditída sa môže objaviť vo včasnom aj neskoršom období po expozícii ICI, dokonca aj s odstupom ≥ 1 rok po zahájení liečby [13,15,17,18].

Kardiotoxicita inhibítorov imunitných kontrolných bodov podávaných v monoterapii

Anti-CTLA-4 liečba

Iniciálne štúdie s ipilimumabom preukázali iba zriedkavý výskyt KV komplikácií. V postmarketingových štúdiách sa zistilo spektrum kardiotoxicity asociovanej s ipilimumabom. V multicentrickej retrospektívnej štúdii so 752 pacientmi bola u jedného pacienta zistená myokardiálna fibróza s fatálnym následkom [22]. V iných prípadoch bola zistená ojedinelá konstriktívna perikarditída, tamponáda srdca, reverzibilná ľavokomorová dysfunkcia a Tako-tsubo kardiomyopatia [28–32].

Anti-PD-1 liečba

V klinických štúdiách s anti-PD-1 inhibítorom nivolumabom alebo pembrolizumabom bolo preukázaných viacero prípadov s klinicky závažnou kardiotoxicitou, a to atriálnymi a ventrikulárnymi arytmiami, zlyhaním srdca, kompletnou AV blokádou, fatálnym infarktom myokardu, perikardiálnym výpotkom a perikarditídou [13,14,18]. Podobné nálezy

Histológia	Zobrazovacie metódy	EKG nález	Symptómy	Biomarkery
Jednoznačná myokarditída:				
• histológia ALEBO • diagnostické kardio MR + symptómy + ($\uparrow$ biomarker alebo EKG nález) ALEBO • ECHO + symptómy + $\uparrow$ biomarker + EKG nález + negatívna angiografia				
Pravdepodobná myokarditída:				
• pozitívne kardio MR (bez symptómov, EKG nálezu alebo $\uparrow$ biomarkera) ALEBO • kardio MR s náznakmi myokarditídy so symptómami alebo EKG nálezom alebo $\uparrow$ biomarkerom ALEBO • ECHO a symptómy (s $\uparrow$ biomarkerom alebo EKG nálezom) ALEBO • symptómy s pozitívnym nálezom na PET vyšetrení bez alternatívnej diagnózy				
Možná myokarditída:				
• kardio MR s náznakmi myokarditídy bez symptómov, EKG nálezu alebo $\uparrow$ biomarkera ALEBO • ECHO iba so symptómami alebo samotným EKG nálezom ALEBO • $\uparrow$ biomarker + symptómy alebo EKG nález bez alternatívnej diagnózy				

Obr. 1. Návrh definície myokarditídy po protinádorovej liečbe vrátane imunitných checkpoint inhibítorov (upravené podľa [19]).

ECHO – echokardiografické vyšetrenie, PET – pozitronová emisná tomografia

boli zistené aj u pacientov nezarađených do klinických štúdií [15].

V multicentrickej štúdii, do ktorej bolo zaradených 496 pacientov s metastatickým melanómom liečených s anti-PD-1 inhibítorom nivolumabom alebo pembrolizumabom, bol v 1 % prípadov zistený výskyt KV komplikácií, a to fatálnej komorovej arytmie na báze myokarditídy, predsieňového flutteru, asystólie asociovanej s kardiomyopatiou, hypertenzie, myokarditídy a ľavokomorovej dysfunkcie [26]. Tieto udalosti sa vyskytli v období 2–17 týždňov po liečbe. U väčšiny prípadov bola úspešná podporná liečba a podanie vysokých dávok kortikoidov, avšak u pacientov s autoimunitnou myokarditídou sa vyskytli aj prípady s fatálnou fulminantnou myokarditídou a poruchou vedenia [16].

V odbornej literatúre bolo podľa dostupných údajov do roku 2019 publiko-

vaných iba 14 prípadov myokarditídy po nivolumabe, pričom štyria z týchto pacientov zomreli [18]. U väčšiny z doteraz opísaných prípadov sa myokarditída objavila do niekoľkých dní až týždňov po zahájení liečby nivolumabom.

Autori Matsuo et al publikovali v roku 2019 prípad 62-ročného pacienta liečeného nivolumabom pre karcinóm pľúc, u ktorého bola diagnostikovaná myokarditída s časovým odstupom viac ako 1 rok od začatia podávania tohto inhibítora [18]. Liečba nivolumabom bola zahájená v máji 2017 a až v septembri 2018 po 3. opätovnom zahájení podávania (ktoré bolo na obdobie 2 mesiacov prerušené pre hypotyreózu) sa u pacienta objavili kardiologické symptómy (dyspnoe, únava, dyskomfort v oblasti hrudníka, bolesť chrbta) a tiež opuchy dolných končatín, a to 4 dni po 29. dávke nivolumabu. Krvný tlak v čase objave-

nia sa symptómov aj frekvencia srdca boli v norme, dychová frekvencia bola 20/min. Na EKG boli prítomné široké QRS komplexy. Echokardiograficky bol zistený pokles ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK) 45 % (v porovnaní s hodnotou 70 % nameranou vo februári 2014) a tiež hypokinéza stien LK.

Z laboratórnych hodnôt boli zistené abnormálne vysoké hodnoty kreatínkinázy, troponínu T, BNP a C-reaktívneho proteínu. Amplifikácia polymerázovou reťazovou reakciou (PCR) ani stanovenie protilátok neidentifikovali vírusových pôvodcov. Všetky vyšetované autoprotilátky (vrátane antinukleárných, anti-Acl-70, anti-ARS, anti-ds DNA, anti-RNP, anti-SS-A/Ro a anti-SS-B/La protilátok) boli negatívne. Na RTG hrudníka bol zistený rozšírený tieň srdca a pleurálny výpotok vpravo. Myokarditída bola potvrdená aj pomocou MR srdca a endomyokardiálnej biopsie s nálezom fibrózy, zápalovej infiltrácie a T-bunkovej infiltrácie. Počas biopsie sa objavila prechodná kompletná AV blokáda, ktorá si vyžiadala zavedenie dočasného stimulátora.

U pacienta bolo zahájené intravenózne podávanie kortikoidov, a to metylprednizolón 1 g denne počas 3 dní. Od 4. dňa dostával prednizón p.o. v dennej dávke 1 mg/kg. Pacientov stav sa po tejto liečbe zlepšil – hladina kreatinínu v sére klesla po týždni, úprava EFLK bola zistená na 9. deň a úprava nálezu na EKG na 10. deň. MR srdca bola vykonaná na 11. deň a opakované o 1 mesiac po zahájení podávania kortikoidov, pričom bolo preukázané postupné zlepšovanie sledovaných parametrov. Pacient bol prepustený na 19. deň od objavenia sa kardiálnych symptómov. Po prepustení bol naďalej liečený postupne redukovanými dávkami prednizónu a bol pravidelne ambulantne sledovaný [18].

Kardiotoxicita inhibítorov imunitných kontrolných bodov pri duálnom podávaní

Od roku 2016 sa v odbornej literatúre objavujú prípady fulminantnej myokarditídy po kombinácii ipilimumabu a nivolumabu [8,10,17]. Niektoré z nich sa vyskytli už po prvej dávke. Napríklad autori Johnson et al [10] publiko-

vali kazuistiku 65-ročnej pacientky s metastatickým melanómom, ktorá bola hospitalizovaná pre bolesť na hrudníku, dušnosť a zvýšenú únavnosť 12 dní po zahájení liečby nivolumabom (1 mg/kg) a ipilimumabom (3 mg/kg). Z rizikových faktorov bola prítomná hypertenzia. Výsledky echokardiografického vyšetrenia boli v norme (EFLK 73 %). EKG bolo pri prijatí bez známkov ischemie, avšak o niekoľko hodín neskôr vznikla progresívna, refraktérna elektrická instabilita s kompletnou AV blokádou a následnou komorovou tachykardiou. U pacientky bol zistený postupný nárast hladín troponínu I do abnormálnych hodnôt a tiež myozitída s rabdomyolýzou. Napriek liečbe vysokými dávkami metylprednizolónu i.v. pacientka zomrela 24 hodín po prijatí. Autopsia odhalila lymfocytárnu infiltráciu v myokarde aj vo vodivom systéme (SA, AV uzle), pričom zápalový infiltrát obsahoval makrofágy a CD3-pozitívne T-lymfocyty, u väčšiny bola zistená aj CD8-pozitivita. Infiltrovaný bol myokard a skeletálne svalstvo, nie však hladká svalovina. Expresia PD-L1 bola zistená na poškodených kardiomyocytoch aj na infiltrujúcich CD8+ T-lymfocytoch. Títo autori zároveň hodnotili aj aký častý je výskyt myokarditídy, a to v databázach farmaceutickej spoločnosti Bristol Myers Squibb u pacientov po liečbe ipilimumabom, nivolumabom alebo oboma liečivami. Týmto farmakami indukovaná myokarditída bola potvrdená u 18 z 20 594 (0,09 %) pacientov, pričom v 50 % prípadov skončila fatálne. Výskyt bol vyšší pri duálnej terapii než pri monoterapii nivolumabom (0,27 vs. 0,06 %). Myokarditída v tomto súbore bola diagnostikovaná s mediánom 17 dní po začatí liečby ICI [10]. Autori Moslehi et al analyzovali klinické charakteristiky 101 prípadov závažných myokarditíd po liečbe ICI na základe údajov z databázy WHO Vigibase. Medián veku pacientov bol 69 rokov (rozsah 20–90 rokov). Avšak informácia o podanej dávke ICI bola dostupná iba u 59 zo 101 pacientov. O kardiologickej komorbidite tiež nebol dostatok údajov, bolo zistené, že v 75 % prípadov nedostávali konkomitantnú kardiologickú liečbu, príp. antidiabetickú liečbu.

Časové údaje pre vznik myokarditídy po začatí liečby ICI boli známe iba u 33/101 pacientov. U nich sa myokarditída objavila s mediánom 27 dní (5–155 dní) po zahájení terapie. Fatálny priebeh myokarditídy bol signifikantne vyšší u pacientov po kombinácii anti-PD-1/PD-L1 plus anti-CTLA-4 (u 67 % pacientov) v porovnaní s monoterapiou pomocou anti-PD-1/anti-PD-L1 (v 36 % prípadov) [13].

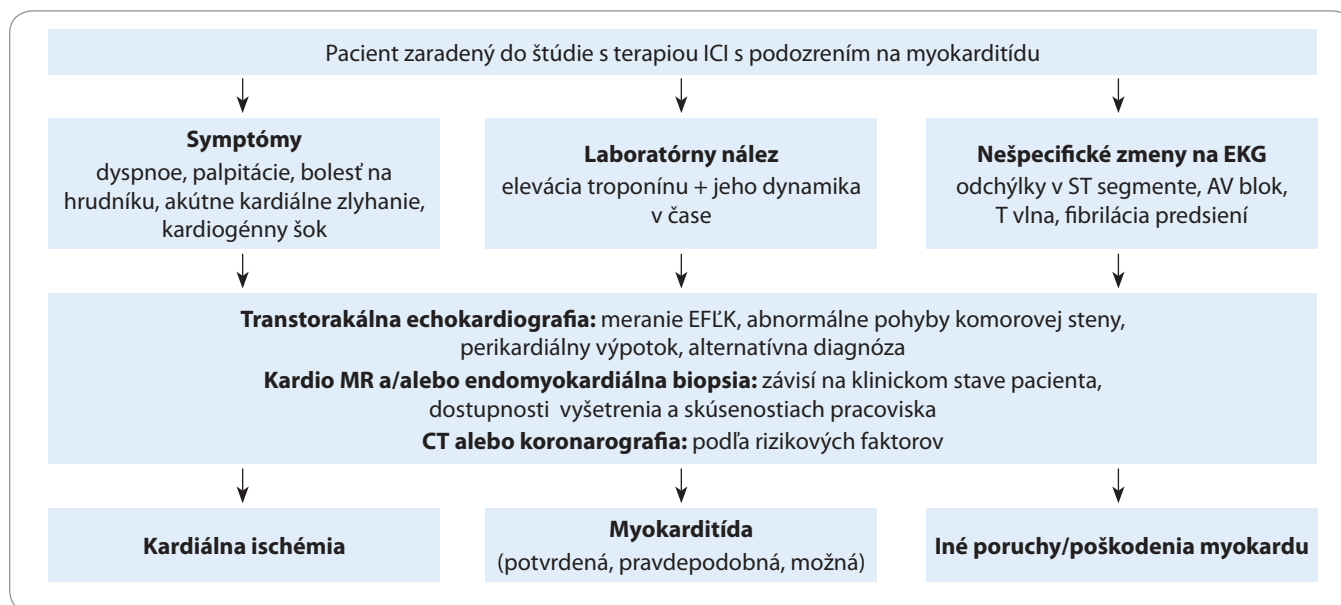
Aj keď je známe, že približne 50 % pacientov liečených kombináciou anti-CTLA4 a anti-PD-1/PD-L1 môže mať fatálny priebeh myokarditídy, prípady úspešnej liečby myokarditídy pribúdajú. V roku 2018 bol publikovaný prípad 41-ročnej pacientky s metastatickým melanómom s myokarditídou po podávaní kombinácie ipilimumabu a nivolumabu. Pacientka bola liečená dávkou 1 000 mg metylprednizolónu i.v. denne počas 3 dní s následným podávaním prednizónu p.o. O 4 mesiace po diagnóze kardiotoxicity preukázala kontrolná MR srdca normalizáciu stavu so zvýšením ejekčnej frakcie z 15 na 54 % [17].

Ďalší autori publikovali výsledky metaanalýzy 22 klinických štúdií týkajúcich sa pacientov s nemalobunkovým nádorom pľúc po ICI liečbe, pričom tiež preukázali vyššiu incidenciu závažných KV udalostí po kombinovanej liečbe. Incidencia KV komplikácií bola však nízka (napr. incidencia zlyhania srdca bola 2,0 % (95% CI, 1,0–5,7 %), infarktu myokardu 1,0 % (95% CI, 0–3,8 %), cievnej mozgovej príhody 2,0 % (95% CI, 0–13,0 %) [11].

Riziko kardiotoxicity ICI sa môže okrem duálnej ICI terapie zvyšovať aj v kombinácii s inou potenciálne kardiotoxickou protinádorovou liečbou (napr. klasickou chemoterapiou, antiangiogénou liečbou), s preexistujúcim poškodením srdca a s autoimunitným ochorením [15].

Návrh diagnostiky a manažmentu myokarditídy navodenej inhibítorom imunitných kontrolných bodov

Uznávaní experti z Vanderbiltskej univerzity v USA a z bostonskej Massachusetts General Hospital navrhli postup pre diagnostiku myokarditídy navodenej ICI, ktorý je na obr. 2.



Obr. 2. Navrhovaný diagnostický postup pri myokarditíde navodenej inhibítorom imunitných kontrolných bodov podľa expertnej skupiny z Vanderbiltskej univerzity v Nashville a Massachusetts General Hospital v Bostone [19].

AV – atrioventrikulárny, EFLK – ejekčná frakcia ľavej komory, ICI – imunitné checkpoint inhibítory

Okrem tohto diagnostického postupu boli publikované aj ďalšie podobné postupy/algoritmy expertných skupín pre myokarditídu asociovanú s ICI [16,17,32].

Vyšetrenie kardiomarkerov v nich má pevné miesto, aj keď niektoré algoritmy považujú za dostatočné iba vyšetrenie troponínu [16], iné odporúčania zahrňujú aj vyšetrenie natriuretických peptidov [32]. V štúdii autorov Mahmood et al bolo riziko závažných kardiálnych udalostí (kardiálna smrť, kardiogénny šok, zástava srdca, kompletná AV blokáda) 4-násobne vyššie u pacientov s hladinou troponínu T $\geq 1,5$ ng/ml (pomer rizík: 4,0, 95% CI 1,5–10,9; $p = 0,003$) [14].

Limitáciou manažmentu kardiotoxicity ICI je aj skutočnosť, že neexistujú všeobecne akceptované odporúčania pre prevenciu a liečbu ICI kardiotoxicity. Názory odborníkov vychádzajú väčšinou z retrospektívnych štúdií, kazuistik a iba z niekoľkých doteraz publikovaných prospektívnych observačných štúdií, preto je evidencia dôkazov iba na úrovni IV,C [32]. Odborníci z ESMO odporúčajú u pacientov s potvrdenou aj suspektnou ICI asociovanou myokarditídou ukončenie/prerušenie podávania týchto inhibítorov a okamžité zahájenie podávania vysokých dávok kortikoi-

dov (metylprednizolón 1 000 mg/denne i.v. s následným podávaním prednizónu v dávke 1 mg/kg/denne p.o.). Podávanie kortikoidov má pokračovať až do úpravy symptómov, návratu hladiny troponínu k normálnym hodnotám, úpravy ľavokomorovej dysfunkcie a tiež porúch vedenia.

U pacientov refraktérnych na podávanie kortikosteroidov alebo u pacientov so závažnou myokarditídou vyznačujúcou sa hemodynamickou instabilitou odborníci navrhujú zváženie podávania inej imunosupresívnej liečby – anti-thymocytárneho globulínu, infliximabu (okrem pacientov so zlyhávaním srdca), mykofenolát mofetilu alebo abataceptu.

U pacientov so zlyhávaním srdca a poruchami rytmu je indikovaná príslušná liečba. Rozhodnutie o opätovnom podaní ICI po prekonanej myokarditíde si vyžaduje individuálny prístup a multidisciplinárnu diskusiu [32].

Záver

Napriek tomu, že sa KV toxicita navodená ICI v klinických štúdiách zisťuje zriedkavo, môže byť závažná a potenciálne fatálna – a to najmä fulminantná myokarditída a poruchy rytmu. Incidencia kardiotoxicity indukovaná ICI sa v klinických štúdiách udáva u najviac 1 %

prípádov. V reálnej klinickej praxi však môže byť jej výskyt častejší. Rozdielnosti môžu vyplývať aj zo skutočnosti, že vo väčšine klinických štúdií neboli doteraz hodnotené relevantné kardiologické parametre, hladiny troponínov a natriuretických peptidov a tiež z toho, že v onkologických štúdiách bývajú prísnejšie selektovaní pacienti, vrátane vylúčenia pacientov s autoimunitnými ochoreniami, u ktorých môže byť prítomná subklinická forma myokarditídy a liečba ICI môže navodiť jej akceleráciu. K ďalším rizikovým faktorom kardiotoxicity indukovanej ICI patrí okrem autoimunitných ochorení aj diabetes mellitus, preexistujúce kardiálne ochorenia, kombinovaná liečba s imunoterapiou a inými potenciálne kardiotoxickými farmakami a ďalšie.

K perspektívam výskumu v oblasti ICI patrí nielen zistenie incidence včasnej, ale aj neskorkej kardiotoxicity ICI v reálnej klinickej praxi. Takmer všetky prípady pacientov s kardiotoxicitou ICI doteraz opísané v odbornej literatúre sa vyskytli po podaní infúzie alebo v priebehu prvého roka od začatia podávania terapie. Neskorá kardiotoxicita u onkologických pacientov by mala byť detailne preskúmaná v prospektívnych štúdiách. KV komplikácie môžu byť čas-

tejšie u pacientov liečených viacerými ICI alebo kombináciou s inou potenciálne kardiotoxickou protinádorovou terapiou. K lepšiemu poznaniu kardiotoxicity navodenej kombinovanou liečbou ICI môžu prispieť výsledky klinických štúdií zameraných na detekciu KV komplikácií ICI aj pomocou moderných zobrazovacích metód, kardiálnych parametrov a kardiomarkerov (troponínov a natriuretických peptidov). V experimentálnej medicíne sa nielen v kontexte s chemoterapiou, ale aj s ICI dostáva do popredia výskum črevného mikrobiómu najmä na animálnych modeloch, a to nielen v súvislosti s efektivitou liečby, ale aj jej kardiotoxicitou. Prínosom by bolo aj objasnenie možných rozdielných patomechanizmov kardiotoxicity ICI pri liečbe rôznych typov malignít.

Ku komplexnému pohľadu na kardiotoxicitu ICI sú potrebné relevantné dáta z klinických štúdií a registrov a tiež oboznámenie sa s novou definíciou myokarditídy navodenej ICI. Jej akceptácia spolu s navrhovanými diagnostickými a liečebnými možnosťami kardiotoxicity podľa odporúčaní renomovaných odborníkov môže prispieť okrem lepšieho manažmentu pacientov liečených ICI aj ku konzistentnejším výstupom z klinických štúdií, ktoré sa touto problematikou zaoberajú. Optimálny manažment myokarditídy asociovanej s inhibítormi kontrolných bodov nie je známy, väčšina prípadov býva liečená intravenóznym bolusovým podávaním vysokých dávok kortikoidov.

Literatúra

- Mladosičevičová et al. Kardiologická. 2. prepracované a doplnené vyd. Praha: Grada Publishing 2014: 208.
- Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med* 2016; 375(15): 1457–1467. doi: 10.1056/NEJMra1100265.
- Urbanová D, Bubanská E, Hřebík M et al. Ťažké srdcové zlyhávanie ako prejav neskorej antracyklínovej kardiotoxicity – kazuistika. *Klin Onkol* 2009; 22(1): 34–38.
- Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol* 2018; 62: 29–39. doi: 10.1016/j.intimp.2018.06.001.
- Vrána D, Matzenauer M, Melichar B. Současné postavení checkpoint inhibitorů v léčbě nádorů jícnu a žaludku – přehled studií. *Klin Onkol* 2018; 31(1): 35–39. doi: 10.14735/amko201835.
- Tarrio ML, Grabie N, Bu DX et al. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis. *J Immunol* 2012; 188(10): 4876–4884. doi: 10.1047/jimm.1200389.
- Wang J, Okazaki IM, Yoshida T et al. PD-1 deficiency results in the development of fatal myocarditis in MRL mice. *Int Immunol* 2010; 22(6): 443–452. doi: 10.1093/intimm/dxq026.
- Zadok OI, Ben-Avraham B, Nohria A et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced fulminant myocarditis and cardiogenic shock. *JACC: Cardiooncol* 2019; 1(1): 141–144. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.004.
- Varricchi G, Galdiero MR, Marone G et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open* 2017; 2(4): 1–12. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000247.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016; 375(18): 1749–1755. doi: 10.1056/NEJMoa1609214.
- Hu YB, Zhang Q, Li HJ et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6 (Suppl 1): 8–20. doi: 10.21037/tlcr.2017.12.10.
- Escudé M, Cautela J, Malissen N et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation* 2017; 136(21): 2085–2087. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030571.
- Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018; 391(10124): 933. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
- Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(16): 1755–1764. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
- Lyon AR, Yousaf N, Battisti NM et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018; 19(9): e447–458. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30457-1.
- Wang DY, Okoye GD, Neilan TG et al. Cardiovascular toxicities associated with cancer immunotherapies. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19(3): 21. doi: 10.1007/s11886-017-0835-0.
- Ganatra S, Neilan TG. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Oncologist* 2018; 23(8): 1–8. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0130.
- Matsuo K, Ishiguro T, Najama T et al. Nivolumab-induced myocarditis successfully treated with corticosteroid therapy: A case report and review of the literature. *Intern Med* 2019; 58(16): 23672–23372. doi: 10.2169/intermalmedicine.2596-18.
- Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation* 2019; 140(2): 809–891. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497.
- Champion SM, Stone JR. Immune checkpoint inhibitor associated myocarditis occurs in both high-grade and low-grade forms. *Mod Pathol* 2020; 33(1): 99–108. doi: 10.1038/s41379-019-0363-0.
- Huertas RM, Saavedra Serrano C, Perna C et al. Cardiac toxicity of immune-checkpoint inhibitors: a clinical case of nivolumab-induced myocarditis and review of the evidence and new challenges. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 4541–4548. doi: 10.2147/CMAR.S185202.
- Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013; 8(1): e53745. doi: 10.1371/journal.pone.0053745.
- Ribas A, Hamid O, Daud A et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA* 2016; 315(15): 1600–1609. doi: 10.1001/jama.2016.4059.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10027): 1540–1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- Tadokoro T, Keshino E, Makiyama A et al. Acute lymphocytic myocarditis with anti-PD-1 antibody nivolumab. *Circ Heart Fail* 2016; 9(10): e003514. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003514.
- Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016; 60: 210–225. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.024.
- Gibson R, Delaune J, Szady A et al. Suspected autoimmune myocarditis and cardiac conduction abnormalities with nivolumab therapy for non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep* 2016; 2016: bcr2016216228. doi: 10.1136/bcr-2016-216228.
- Roth ME, Mulneih B, Jensen BC et al. Left ventricular dysfunction after treatment with ipilimumab for metastatic melanoma. *Am J Ther* 2016; 23(6): e1925–e1928. doi: 10.1097/MJT.0000000000000430.
- Yun S, Vincelette ND, Mansour I et al. Late onset ipilimumab-induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication. *Case Rep Oncol Med* 2015; 2015: 794842. doi: 10.1155/2015/794842.
- Geisler BP, Raad RA, Esaian D et al. Apical ballooning and cardiomyopathy in a melanoma patient treated with ipilimumab: a case of takotsubo-like syndrome. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 4. doi: 10.1186/s40425-015-0048-2.
- Salem JE, Manouchehri A, Moey M et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018; 19(12): 1579–1589. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020; 31(2): 171–190. doi: 10.1016/j.jannonc.2019.10.023.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 15. 9. 2020 ve FN Motol v Praze naleznete na **www.linkos.cz**.

Systémová liečba hepatocelulárneho karcinómu

Systemic treatment for hepatocellular carcinoma

Tokarcík J.¹, Slížová D.², Andrašina I.³, Vaculová J.⁴

¹ IV. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

² Ústav anatomickej, LF UK, Hradec Králové

³ Klinika rádioterapie a onkológie LF UPJŠ a VOÚ, Košice, Slovenská republika

⁴ Ústav patológie, LF OU a FNO, Ostrava

Súhrn

Východiská: Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je jednou z najčastejších malignít s rastúcou incidenciou. Predstavuje približne 90 % primárnych karcinómov pečene a významný globálny zdravotný problém. Je celosvetovo 5. najčastejším ochorením a 3. najčastejšou príčinou úmrtia spomedzi onkologických ochorení. Výskyt HCC súvisí s faktormi životného prostredia, stravovacími návykmi a životným štýlom. Je častejší u mužov ako u žien. Najvyššia incidencia HCC je v juhovýchodnej Ázii, Číne, v štátoch západnej a centrálnej Afriky, u imigrantov z vysoko rizikových oblastí v USA. V Severnej Amerike, Európe a Japonsku je infekcia vírusom hepatitídy C jeho hlavným rizikovým faktorom spolu s užívaním alkoholu. Moderné liečebné metódy zlepšili výsledky liečby u pacientov s HCC. V prípade včasných štádií HCC je možná kuratívna liečba, chirurgická resekcia, transplantácia pečene a rádiofrekvenčná ablácia. Lokálna chemoterapia a cieľená systémová liečba pri pokročilom ochorení HCC predĺžili prežívanie pacientov. **Cieľ:** Cieľom článku je priblížiť možnosti systémovej liečby HCC v 1. a 2. línii liečby. Sorafenib bol prvý liek schválený americkou Správou pre potraviny a lieky na liečbu pokročilého HCC a je štandardným liekom 1. línie. Prvou voľbou v 2. línii liečby pacientov s progresujúcim ochorením po liečbe sorafenibom je regorafenib. V súčasnosti je imunoterapia adekvátnou možnosťou liečby. Kabozantinib a ramucirumab predstavujú ďalšie možnosti liečby 2. línie.

Kľúčové slová

hepatocelulárny karcinóm – liečba – sorafenib – regorafenib – kabozantinib – ramucirumab

Summary

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common types of cancer with increasing incidence. It accounts for approximately 90% of primary liver cancers and it is a significant global health problem. Globally, it represents the 5th most common disease and it is considered to be the third most common cause of cancer related deaths. The occurrence of HCC is related to environmental factors, eating habits and lifestyle. It is more common in men than in women. The highest incidence of HCC is in Southeast Asia, China, West and Central Africa, and among immigrants from high-risk areas in the United States. In North America, Europe and Japan, hepatitis C virus infection is its major risk factor along with alcohol consumption. Modern therapeutic methods improved the results of the treatment in patients with HCC. In early stages of HCC, curative treatment, surgical resection, liver transplantation, and radiofrequency ablation are possible. In advanced disease, local chemotherapy and systemic targeted therapy have prolonged survival. **Purpose:** The aim of the article is to present the possibilities of systemic treatment of HCC in first and second lines of the treatment. Sorafenib was the first drug to be approved by the U. S. Food and Drug Administration for the treatment of advanced HCC and is a standard first-line drug. The first choice in the second line treatment of patients with progressive disease (after the treatment with sorafenib) is regorafenib. Nowadays, immunotherapy is also an adequate treatment option. Cabozantinib and ramucirumab represent additional treatment

Key words

hepatocellular carcinoma – treatment – sorafenib – regorafenib – cabozantinib – ramucirumab

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Ján Tokarcík
IV. interná klinika
LF UPJŠ a UN L. Pasteura
Rastislavova 43
040 01 Košice
Slovenská republika

Obdržané/Submitted: 12. 1. 2020

Prijaté/Accepted: 17. 3. 2020

doi: 10.14735/amko2020356

Úvod

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je agresívny zhubný nádor, ktorý najčastejšie vzniká v teréne chronických ochorení pečene. Výskyt ochorenia je častejší u mužov ako u žien. Medzi hlavné rizikové faktory patria cirhózy pečene všetkých etiológií, ale najmä na podklade chronickej hepatitídy B, C, alkoholová cirhóza, hemochromatóza, deficit alfa-1-antitrypsínu, neskorá kožná porfýria a nealkoholová steatohepatitída (NASH).

Liečebné možnosti sú limitované funkčnými rezervami pečene a určené podľa klasifikácie Child-Pugh (schéma 1) [1] na chirurgické postupy (resekcia, kryoablácia, transplantácia), lokálne ablatívne metódy (rádiofrekvenčná/mikrovlnná ablácia, transarteriálna embolizácia, externá rádioterapia) a systémovú liečbu (chemoterapia, cielená liečba, imunoterapia).

Jediné dostupné možnosti liečby pacientov v pokročilom štádiu ochorenia sú lokálne ablatívne metódy a systémová terapia. Podľa štandardných liečebných odporúčaní sú na systémovú liečbu zaradení pacienti so symptomatickým ochorením, zníženým výkonnostným stavom, s prítomnou makrovaskulárnou inváziou a extrahepatálnymi metastázami. Medián celkového prežívania (ove-

rall survival – OS) bez liečby je približne 7 mesiacov [18]. HCC patrí medzi chemorezistentné nádory a do objavenia sa sorafenibu v roku 2007 nebol pre liečbu tohto nádoru jednoznačne určený štandardný liečebný režim.

Prvá línia liečby HCC

Sorafenib

Sorafenib je multikinázový inhibítor, ktorý inhibuje viaceré signálne dráhy v tumorigenéze HCC. Medzi ne patria receptory pre vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF) a doštičkový rastový faktor (PDGF), ktoré sa podieľajú na angiogenéze HCC. Súčasne inhibuje proliferáciu nádorovej bunky potlačením aktivity RAF kinázy. Sorafenib u pacientov s pokročilým HCC spôsobí pokles α -fetoproteínu (AFP) a pomeru neutrofilov a lymfocytov. Skorý pokles AFP je možným prediktorom dobrej liečebnej odpovede. Na druhej strane pacienti s včasnou kožnou toxicitou, gastrointestinálnou toxicitou ako aj artériovou hypertenziou môžu mať z liečby menší prospech. Včasná kožná toxicita [2] a artériová hypertenzia sú negatívne prognostické faktory, pacienti majú kratšie OS v porovnaní s tými, ktorí uvedené prejavy toxicity nemajú.

Llovet et al predniesli výsledky klinickej štúdie fázy III (SHARP) v roku 2007 na výročnej konferencii Americkej spoločnosti klinickej onkológie, v ktorej hodnotili účinnosť sorafenibu v liečbe pokročilého metastatického HCC v porovnaní s placebom [3,4]. Do štúdie bolo zaradených 602 pacientov, z toho 299 bolo randomizovaných na liečbu sorafenibom v dávke 400 mg 2× denne a 303 na podávanie placeba. Medián celkového prežívania sa výrazne predlžil v porovnaní 10,9 vs. 7,9 mesiaca. Medián času do progresie bol pri liečbe sorafenibom 5,5 mesiaca a pri placebe 2,8 mesiaca. Najčastejšími prejavmi toxicity grade 3/4 pri liečbe sorafenibom v porovnaní s placebom boli hnačka (8 vs. 2 %), hand-foot syndróm (postihnutie kože na plantárnych častiach dolných končatín a palmárnych častiach horných končatín – 8 vs. 1 %), únava (4 vs. 4 %) a krvácanie (1 vs. 1 %).

Štúdia bola ukončená po plánovanej predbežnej analýze OS, ktoré prekročilo hranice preddefinovanej účinnosti. Táto analýza prežívania ukázala štatisticky významnú prevahu sorafenibu nad placebom pre celkové prežívanie (HR 0,69; $p = 0,00058$).

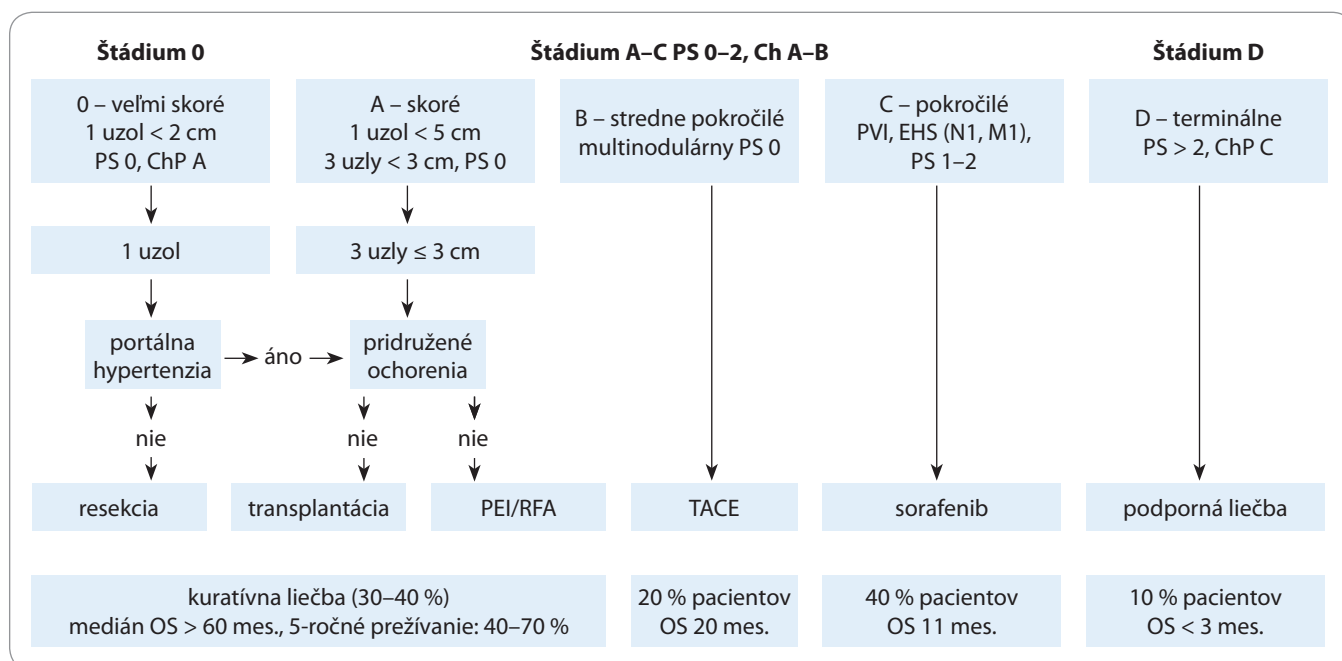


Schéma 1. Klasifikácia hepatocelulárneho karcinómu podľa Barcelonskej škály (upravené podľa Llovet et al) [1].

EHS – extrahepatálne šírenie, PEI – perkutánná etanolová injekcia, PS – výkonnostný stav, PVI – invázia do portálnej vény, RFA – rádiofrekvenčná ablácia, TACE – transarteriálna chemoembolizácia

V Ázijsko-pacifickej štúdii (Asia-Pacific trial) s podobnou formou bolo 226 pacientov s HCC randomizovaných na liečbu sorafenibom v dávke 400 mg 2x denne alebo na podávanie placebo [5]. Pacienti liečení sorafenibom dosiahli dlhší medián celkového prežívania v porovnaní s pacientmi na placebo (6,5 vs. 4,2 mesiaca; HR 0,68; $p = 0,014$) a mali dlhší medián času do progresie (2,8 vs. 1,4 mesiaca) [6]. Sorafenib sa stal prvým liekom v terapii HCC, ktorý predlžoval prežívanie pacientov s týmto ochorením pri dobrej znášanlivosti (7–9). Na základe uvedených výsledkov je odporúčaný ako štandard 1. línie systémovej terapie pokročilého HCC [10].

Ďalej sa budeme zaoberať porovnávacou štúdiou, ktorá sa zamerala na porovnanie OS u pacientov liečených lenvatinibom oproti sorafenibu ako liečby 1. línie pre nerezekovateľný HCC.

Lenvatinib

Lenvatinib je perorálny multikinázový inhibítor angiogenézy, ktorý je zameraný proti receptoru vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGFR1–3), receptoru fibroblastového rastového faktora (FGFR1–4), receptoru pre rastový faktor odvodený z krvných doštičiek (PDGFRa), RET a KIT [11,12]. Pôsobí selektívne priamo antiproliferatívne na hepatocelulárne bunkové línie v závislosti od aktivovanej signalizácie FGFR, čo sa pripisuje inhibícii signalizácie FGFR pôsobením lenvatinibu.

S primárnym cieľom dosiahnutia noninferiority lenvatinibu oproti sorafenibu boli publikované výsledky z klinickej štúdie fázy III REFLECT u pacientov s pokročilým HCC.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo OS, merané od dátumu randomizácie do dátumu úmrtia z akejkoľvek príčiny. Analýza účinnosti sa riadila zásadou zámeru liečiť a do analýzy bezpečnosti boli zahrnutí iba pacienti, ktorí boli liečení. Marža bezcennosti bola stanovená na 1,8 [13].

V období od 1. marca 2013 do 30. júla 2015 bolo prijatých 1 492 pacientov. Vhodných 954 pacientov bolo náhodne rozdelených k užívaniu lenvatinibu ($n = 478$) alebo sorafenibu ($n = 476$).

Medián doby prežitia na lenvatinibu 13,6 mesiaca (95% CI 12,1–14,9) nebol nižší ako u sorafenibu (12,3 mesiaca, 10,4–13,9); pomer rizika 0,92; 95% CI 0,79–1,66), ktoré spĺňajú kritériá pre nepatrnosť. Najčastejšie nežiadúce účinky akéhokoľvek stupňa boli artériová hypertenzia (42 %), hnačka (39 %), znížená chuť do jedla (34 %) a znížená hmotnosť (31 %) u lenvatinibu, a palmárno-plantárna erytrodysestézia (52 %), hnačka (46 %), artériová hypertenzia (30 %) a znížená chuť do jedla (27 %) pre sorafenib [14].

Liečba lenvatinibom je odporúčaná v závislosti od zdravotníckej politiky štátu.

Druhá línia liečby HCC Regorafenib

V roku 2016 v Barcelone boli predstavené výsledky štúdie fázy III RESORCE s regorafenibom [6]. Regorafenib je perorálna látka s protinádorovým účinkom, ktorá účinne blokuje niekoľko proteínkináz, vrátane kináz podieľajúcich sa na angiogenéze nádoru (VEGFR1, -2, -3, TIE2), na onkogenéze (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF V600E), metastázach (VEGFR, receptor pre PDGF – PDGFR a receptor pre fibroblastový rastový faktor – FGFR) a imunitu tumoru [15–17]. Regorafenib inhibuje zmutovaný KIT – hlavný faktor onkogenézy gastrointestinálnych stromálnych nádorov, čím blokuje bujnenie nádorových buniek. V predklinických štúdiách sa preukázalo, že regorafenib má silný protinádorový účinok na široké spektrum modelov nádorov, vrátane modelov gastrointestinálneho stromálneho nádoru a hepatocelulárneho nádoru, ktorý je pravdepodobne sprostredkovaný jeho antiangiogénnymi a antiproliferatívnymi účinkami. Regorafenib redukoval hladinu makrofágov spojených s nádorom a preukázal *in vivo* antimetastatický účinok. Hlavné metabolity pozorované u ľudí (M-2 a M-5) v porovnaní s regorafenibom vykazovali v *in vitro* a *in vivo* modeloch podobnú účinnosť [18].

Do klinickej štúdie RESORCE bolo zaradených 152 centier z 21 krajín. Bolo v nej randomizovaných 573 pacientov v pomere 2 : 1 (379 na regorafenib a 194 na placebo). Pacienti boli vhodní pre zara-

denie do klinického hodnotenia ak mali rádiologicky potvrdenú progresiu ochorenia počas liečby sorafenibom a mali stav pečene triedy A Child-Pugha.

Pacienti, ktorí natrvalo ukončili liečbu sorafenibom z dôvodu toxicity, alebo ktorí tolerovali menej ako 400 mg sorafenibu 1x denne, boli vyradení zo štúdie. Randomizácia sa vykonala počas 10 týždňov po poslednej liečbe sorafenibom. Pacienti pokračovali v liečbe regorafenibom do klinickej alebo rádiologickej progresie alebo do neprijateľnej toxicity. Po progresii mohli pacienti pokračovať v liečbe regorafenibom po zväžení testujúceho [19].

Liečba regorafenibom s najlepšou podpornou liečbou viedla k štatisticky významnému zlepšeniu OS v porovnaní s placebom s najlepšou podpornou liečbou s pomerom rizík 0,624 (95% CI 0,498–0,782; $p = 0,000017$), stratifikovaným log rank testom a mediánom OS 10,6 vs. 7,8 mesiaca [8].

Aktualizovaná analýza celkového prežívania v štúdii RESORCE potvrdila výsledky primárnej analýzy celkového prežívania, ktorá ukázala, že regorafenib je účinnou možnosťou liečby pacientov s nerezekovateľným HCC, ktorí boli predtým liečení sorafenibom. Benefit liečby regorafenibom na OS bol potvrdený pri sledovaní (follow-up) 30 mesiacov s mediánom OS 10,7 mesiaca u pacientov liečených regorafenibom vs. 7,9 mesiaca u pacientov v skupine s placebom (HR 0,61 95% CI 0,50–0,75; $p < 0,0001$) [6]. Medián trvania liečby bol dlhší v skupine pacientov liečených regorafenibom v porovnaní so skupinou s placebom: 3,6 vs. 1,9 mesiaca [20].

Výsledky sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti v klinickej štúdii RESORCE potvrdili účinnosť regorafenibu v 2. línii liečby HCC. Medián prežívania bez progresie dosiahol u pacientov liečených regorafenibom hodnotu 3,1 (95% CI 2,8–4,2) vs. 1,5 mesiaca u pacientov užívajúcich placebo (1,4–1,6), pričom liečba s regorafenibom znížila riziko progresie alebo smrti o 54 %. Čas do progresie ochorenia bol v skupine pacientov liečených regorafenibom 3,2 (95% CI 2,9–4,2) vs. 1,5 mesiaca v skupine pacientov užívajúcich placebo (1,4–1,6). Miera ob-

jektívnej odpovede na liečbu bola v skupine pacientov liečených regorafenibom 11 vs. 4 % v skupine pacientov užívajúcich placebo ($p = 0,0047$). Kontrola ochorenia sa dosiahla u 65 % pacientov liečených regorafenibom u 36 % pacientov v skupine s placebom ($p < 0,0001$) [20].

Európska lieková agentúra schválila v EÚ používanie regorafenibu v indikácii HCC 2. augusta 2017. Liečba regorafenibom je zahrnutá do odporúčaní Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) pre liečbu HCC a podľa National Comprehensive Cancer Network (NCCN) je indikovaná u pacientov s HCC, u ktorých bola zaznamenaná progresia ochorenia pri liečbe sorafenibom [21,22].

Nivolumab

Imunitná tolerancia v HCC nádoroch zahŕňa potlačenie myeloidu, upreguláciu dráhy programovanej smrti (PD-1) a indukciu alebo nábor T-regulačných buniek. Pacienti, ktorých nádory mali lepšiu infiltráciu T-buniek, mali dlhšie prežívanie a nižšie riziko recidívy [23,24]. Humánna monoklonálna protilátka imunoglobulín G4 (IgG4), ktorá sa viaže na PD-1 receptor a blokuje jeho interakciu s ligandom PD-1 (PD-L1) a ligandom PD-2 (PD-L2), je registrovaná v Európe ako liečba 2. línie po predchádzajúcej chemoterapii.

Nivolumab, anti-PD-1 inhibítorová protilátka, pomáha obnoviť protinádorovú imunitnú odpoveď a preukázala prínos prežitia v niekoľkých typoch nádorov [3]. Štúdia CheckMate 040 fázy I/II hodnotila nivolumab u pacientov s histologicky potvrdeným pokročilým HCC (Child-Pugh A až B7) [25]. Primárnymi cieľovými bodmi boli bezpečnosť a znášanlivosť vo fáze zvyšovania dávky fázy I ($n = 48$) a celková miera odpovedí (overall response rate – ORR) (podľa RECIST) vo fáze rozširovania dávky ($n = 214$).

Nivolumab preukázal zvláduteľný bezpečnostný profil. Vo fáze zvyšovania dávky 83 a 25 % pacientov hlásilo nežiadúce účinky súvisiace so študijnou liečbou (treatment-related adverse effects – TRAE) akéhokoľvek stupňa. Vo fáze rozširovania dávky malo 19 % pacientov skúsenosti s TRAE stupňa 3/4 a 11 % pacientov prerušilo liečbu kvôli nežiadúcim

účinkom; medián prežívania bez progresie ochorenia (progression-free survival – PFS) bol 4,0 mesiaca (95% CI 2,9–5,4) [19]. Pri dlhšom sledovaní (medián 12,9 mesiaca) bola ORR hodnotená testujúcim 23 %, medián trvania odpovede (duration of response – DOR) nebol dosiahnutý a 12-mesačná miera OS bola (73 %) u pacientov bez predchádzajúcej liečby sorafenibom ($n = 80$) na kohorte s expanziou dávky. Medzi pacientmi so sorafenibom so zvyšujúcou sa dávkou ($n = 37$) a kohorty s expanziou dávky ($n = 145$) boli ORR hodnotené testujúcim 16 a 19 %; medián DOR bol 17 a 12 mesiacov a miera 12-mesačného OS bola 58 a 60 %, s dlhšou dobou sledovania [26]. Odpovede sa vyskytli bez ohľadu na etiológiu alebo expresiu PD-L1 [27]. Na základe dosiahnutých výsledkov štúdie bolo schválené použitie nivolumabu v USA.

Pembrolizumab

Liečba inhibítorom PD-1 pembrolizumabom predĺžila PFS a OS u pacientov s pokročilým HCC, ktorí boli predliečení sorafenibom. U 105 pacientov zaradených do otvorenej klinickej štúdie fázy II KEYNOTE-224 bola objektívna odpoveď s pembrolizumabom 16,3 % (95% CI 9,8–24,9 %) a jedna kompletná odpoveď (complete response – CR). Stredná hodnota PFS bola 4,8 mesiaca (95% CI 3,4–6,6) a medián OS nebol dosiahnutý. Šesťmesačné PFS a OS boli 43,1 a 77,9 %. Liečba pokračuje u 23 pacientov a monoterapia pembrolizumabom vykazuje veľmi impresívnu protinádorovú aktivitu, čo dokazuje miera odpovede (16,3 %), ale aj PFS u tejto populácie. Fáza III KEYNOTE-240 v súčasnosti posudzuje pembrolizumab u pacientov s predliečeným HCC s primárnym cieľom OS [27,28].

Kabozantinib

Kabozantinib je multikinázový inhibítor zameraný proti receptorom MET, AXL a VEGF, ktorý bol v štúdií fázy II asociovaný s OS 11,5 mesiaca a ORR 5 % [29].

V štúdií CELESTIAL bolo 707 pacientov randomizovaných v pomere 2 : 1 na skupinu kabozantinibu v dávke 60 mg denne ($n = 470$) alebo placebo ($n = 237$) [14–22]. Všetci pacienti mali

stav výkonnosti podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 alebo 1, skóre Child-Pugh A a ochorenie progredovalo na predchádzajúcej systémovej terapii pokročilého HCC, pričom 70 % dostalo len predchádzajúci sorafenib. Pacienti boli stratifikovaní na základe etiológie ochorenia, geografickej oblasti a prítomnosti extrahepatálneho rozšírenia (EHS) alebo makrovaskulárnej invázie (MVI) [30]. Celkovo bol priemerný vek 64 rokov a 82 % predstavovali muži. Východiskové etiológie obsahovali infekciu vírusom hepatitídy B (38 %) a infekciu vírusom hepatitídy C (24 %). Viac ako tri štvrtiny pacientov malo EHS (78 %) a MVI (30 %), pričom 27 % pacientov malo obe. Štvrtina pacientov bola zaradená do Ázie (25 %) a 27 % dostalo dve predchádzajúce systémove terapie. Pri kritériách RECIST bola miera objektívnej odpovede (ORR) 4 % s kabozantinibom v porovnaní s 0,4 % s placebom ($p = 0,0086$). Pri zaradení pacientov so stabilným ochorením bola miera kontroly ochorenia s inhibítorom multikinázy 64 % v porovnaní s 33 % v prípade placeba. V analýze podskupiny tých, ktorí dostali iba predchádzajúci sorafenib pre pokročilý HCC, bol medián OS s kabozantinibom 11,3 mesiaca v porovnaní so 7,2 mesiaca pri placebe (HR 0,70; 95% CI 0,55–0,88). Stredná hodnota PFS v tejto skupine bola 5,5 mesiaca (HR 0,40; 95% CI 0,32–0,50) v porovnaní s 1,9 mesiaca s placebom. Väčšina pacientov prerušila liečbu pre nežiaduce účinky s kabozantinibom (16 %) vs. placebo (3 %). Najčastejšie nežiaduce udalosti stupňa 3/4 s kabozantinibom vs. placebo boli palmárno-plantárna erytrodysestézia (17 vs. 0 %), arteriálna hypertenzia (16 vs. 2 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (12 vs. 7 %), únava (10 vs. 4 %) a hnačka (10 vs. 2 %) [31].

Podľa zistení zo štúdie liečba kabozantinibom zlepšila medián celkového prežívania (OS) o 2,2 mesiaca v porovnaní s placebom. V dvojito zaslepenej štúdii bol medián celkového prežívania pri kabozantinibe 10,2 mesiaca v porovnaní s 8,0 mesiacmi v skupine s placebom, čo predstavuje 24% zníženie rizika úmrtia (HR 0,76; 95% CI 0,63–0,92; $p = 0,0049$). Stredné PFS s kabozantinibom bolo 5,2 mesiaca v porovnaní s 1,9 mesiaca

pri placebe, čo bolo 56% zníženie rizika progresie alebo úmrtia s cieľovou terapiou (HR 0,44; 95% CI 0,36–0,52; $p < 0,0001$).

Pacienti s pokročilým HCC a zvýšenými koncentraciami AFP majú zlú prognózu.

Kabozantinib bol v januári 2019 registrovaný americkým Úradom pre kontrolu potravín a liekov (FDA) ako liečba 2. línie pacientov s pokročilým HCC v štádiu Child-Pugh A.

Ramucirumab

Ramucirumab je IgG1 monoklonálna protilátka proti VEGFR-2 [32]. Jej efektivita bola skúmaná v randomizovanej štúdii fázy III REACH [15] v 92 nemocniciach, klinikách a lekárskech centrách v 20 krajinách. Pacienti boli vo veku 18 rokov a viac a mali histologicky alebo cytologicky potvrdený HCC alebo diagnostikovanú cirhózu s HCC, Barcelonská škála B alebo C, ochorenie pečene triedy A podľa Childa-Pugha, výkonnosť podľa ECOG 0 alebo 1, koncentrácie AFP 400 ng/ml alebo vyššie, a predtým dostávali sorafenib 1. línie [33,34]. Pacienti boli náhodne rozdelení v pomere 2 : 1. V období od 26. júla 2015 do 30. augusta 2017 bolo náhodne zaradených 292 pacientov, 197 do skupiny ramucirumab a 95 do skupiny placebo [35].

Štúdia nespĺňala primárny cieľový ukazovateľ a dosiahla len nevýznamné predĺženie prežívania o 1,2 mesiaca (9,2 vs. 7,6 mesiaca; HR 0,87; $p = 0,14$). V metaanalýze podskupín však pacienti s hodnotou AFP > 400 ng/ml dosiahli v skupine s ramucirumabom významne lepšie prežívanie ako placebo (7,8 vs. 4,2 mesiaca; HR 0,67; 95% CI 0,51–0,90).

V štúdii fázy III REACH-2 [22], kde boli randomizovaní pacienti s hodnotou AFP > 400 ng/ml, bol naplnený primárny cieľ zlepšenia prežívania (8,5 vs. 7,3 mesiaca, HR 0,71; $p = 0,0199$). Takisto dosiahol zlepšenie ORR (5 vs. 1 %) a vyššiu mieru kontroly ochorenia (60 vs. 39 %). Najčastejšie nežiaduce účinky grade 3/4 boli artériová hypertenzia (13 vs. 5 %) a hyponatriémia (6 vs. 0 %).

Ramucirumab bol registrovaný v máji 2019 FDA ako liečebná alternatíva 2. línie pokročilého HCC po predliečení sorafenibom.

Záver

HCC je heterogénne ochorenie. Napriek niekoľkým pokrokom v liečbe zostáva prognóza pacientov s HCC zlá, z dôvodu vysokej miery diagnózy v pokročilých štádiách. Výsledky liečby pacientov s týmto ochorením sú rozdielne, pretože aj napriek štandardným liečebným postupom sú ovplyvnené rozsahom ochorenia, komorbiditou pacienta, jeho vekom a výkonnostným stavom, ale aj stupňom funkčného ochorenia pečene. Niekoľko inhibítorov tyrozínkinázy (sorafenib, lenvatinib, kabozantinib a regorafenib), monoklonálna protilátka namierená proti receptoru vaskulárneho endotelového rastového faktora (ramucirumab) zlepšuje prežitie. Liečba má aj nepriaznivé účinky a má obmedzenú účinnosť, s častou primárnou alebo sekundárnou rezistenciou. Jedným z hlavných dôvodov je nedostatok spoľahlivých biomarkerov na predpovedanie odpovede na súčasné terapie. Lepšie porozumenie epistatických interakcií medzi mutovanými génmi môže pomôcť pri vývoji účinnejších terapií. Podrobnejšia charakterizácia nádorovej heterogenity pomocou vzoriek a prístupov môže poskytnúť nové poznatky o rezistencii na liečbu. V poslednom období boli uskutočnené viaceré randomizované kontrolné štúdie nových liekov v 2. líinii (brivanib, everolimus, tivantinib), ktoré ale zlyhali v testovaní v 1. líinii (brivanib, erlotinib, linifanib, sunitinib, FOLFOX).

V súčasnosti sa musí vyvinúť väčšie úsilie na vývoj nových relevantných modelov, najmä s ohľadom na mikroprostredie nádoru. Napriek významnému pokroku v liečbe HCC je dôležitá personalizácia medicíny. Manažment pacientov s HCC mal by byť komplexný a pri liečbe je potrebná multidisciplinárna spolupráca odborníkov z oblastí – onkológie, hepatológie, hepatálnej chirurgie, rádiológie a intervenčnej rádiológie.

U pacientov s etiológiou HCV a u pacientov so zachovanou funkciou pečene bez extrahepatálneho šírenia by sa mala uprednostniť liečba sorafenibom. Sorafenib je v súčasnosti jediný schválený liek v 1. líinii terapie pre pokročilý HCC.

Levatinib môže byť použitý v 1. líinii terapie u pacientov s etiológiou bez HCV s pokročilým HCC bez postihnutia žil alebo žľazových ciest a zvýšeným AFP po schválení liečby zdravotnou poisťovňou. Výsledky štúdií nežiaducich účinkov, ktoré by viedli k prerušeniu liečby, sa javia u oboch podobne. V prípade neznášanlivosti sorafenibu pacienti môžu mať prospech z imunoterapie alebo kabozantinibu v závislosti od spektra nežiaducich účinkov a od schválenia zdravotnou poisťovňou. Liečba regorafenibom v klinickej štúdii RESORCE viedla k štatisticky významnému zlepšeniu OS pacientov v porovnaní s placebom v 2. líinii liečby HCC. Ďalšie možnosti liečby 2. línie predstavujú kabozantinib a ramucirumab.

Literatúra

1. Llovet JM, Ducreux M. European Association for the Study of the Liver and European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56(4): 908–943. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
2. Otsuka T, Eguchi Y, Kawazoe S et al. Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Hepatol Res* 2012; 42(9): 879–886. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.00991.x.
3. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). *J Clin Oncol* 2007; 25 (18 Suppl): LBA1.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378–390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
5. Cheng AL, Guan Z, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. *Eur J Cancer* 2012; 48(10): 1452–1465. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.006.
6. Bruix J, Qin S, Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10064): 56–66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
7. Hollebecque A, Cattani S, Romano O et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(10): 1193–1201. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04860.x.
8. Kim JE, Ryoo B-Y, Ryu M-H et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68(5): 1285–1290. doi: 10.1007/s00280-011-1616-x.
9. Marrero JA, Kudo M, Venook AP et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol* 2016; 65(6): 1140–1147. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.020.
10. Šálek T. Regorafenib v liečbe pacientov s hepatocelulárnym karcinómom predliečených sorafenibom. *Farmakoterapia* 2017; 124–128.
11. Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via

inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. Clin Cancer Res 2008; 14(17): 5459–5465. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5270.

12. Pörsök, Š, Pazdřová, N, Zomborská et al. Systémová liečba pokročilého hepatocelulárneho karcinómu. Onkolog 2019; 14(6): 411–415.

13. Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 2017; 52(4): 512–519. doi: 10.1007/s00535-016-1263-4.

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

15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric cancer. Version 2.2013. [online]. Available from: <https://nccn.org/view/journals/jnccn/11/5/article-p531.xml>.

16. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 2012; 23(10): 2479–2516. doi: 10.1093/annonc/mds236.

17. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol 2012; 17(1): 1–29. doi: 10.1007/s10147-011-0315-2.

18. Finn RS, Ryoo B-E, Merle P et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4004.

19. Finn RS, Merle P, Granito A et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: additional analyses from the phase III RES-

ORCE trial. J Hepatol 2018; 69(2): 353–358. doi: 10.1016/j.jhep.2018.04.010.

20. Nault JC. The end of almost 10 years of negative RCTs in advanced hepatocellular carcinoma. Lancet 2017; 389(10064): 4–6. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32480-1.

21. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. [online]. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).

22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers, Version 1.2018. [online]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19406039/>.

23. Kudo M. Immune checkpoint inhibition in hepatocellular carcinoma: basics and ongoing clinical trials. Oncology 2017; 92 (Suppl 1): 50–62. doi: 10.1159/000451016.

24. Pardee AD, Butterfield LH. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma: unique challenges and clinical opportunities. Oncoimmunology 2012; 1(1): 48–55. doi: 10.4161/onci.1.1.18344.

25. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet 2017; 389(10088): 2492–2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.

26. Sangro B, Melero I, Yau T et al. Nivolumab in sorafenib naive and experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): survival, hepatic safety, and biomarker assessments in CheckMate 040. [online]. Available from: https://www.natap.org/2017/AASLD/AASLD_34.htm.

27. Crocenzi TS, El-Khoueiry AB, Yau TC et al. Nivolumab (nivo) in sorafenib (sor)-naive and -experienced pts with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CheckMate 040 study. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4078.

28. Zhu AX, Finn RS, Edeline J et al. KEYNOTE-224 investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial.

Lancet Oncol 2018; 19(7): 940–952. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6.

29. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E et al. Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16018. doi: 10.1038/nrdp.2016.18.

30. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2018; 379(1): 54–63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002.

31. Kelley RK, Verslype C, Cohn AL et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. Ann Oncol 2017; 28(3): 528–534. doi: 10.1093/annonc/mdw651.

32. Sprattlin JL, Cohen RB, Eadens M et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. J Clin Oncol 2010; 28(5): 780–787. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7537.

33. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16(7): 859–870. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9.

34. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(2): 282–296. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9.

35. Zhu AX, Finn RS, Galle PR et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib: patient reported outcome results across two phase III studies (REACH-2 and REACH). [online]. Available from: [https://www.annalsof-oncology.org/article/S0953-7534\(19\)49084-4/fulltext](https://www.annalsof-oncology.org/article/S0953-7534(19)49084-4/fulltext).

Pavel Šlampa a kol.

RADIČNÍ ONKOLOGIE

Pro postgraduální přípravu i každodenní praxi

Renata Belanová	David Dvořák	Lukáš Křibhel	Josef Novotný	Roman Sedl
Lukáš Bobek	Pavel Dvořák	Eva Kozmanová	Tomáš Novotný	Lucie Simonová
Simona Botlová	Eva Dvořáková	Jiří Kominek	Anna Odložilová	Gabriela Simonová
Tomáš Bůchler	Radana Dymáková	Libor Kominek	Petr Pospíšil	Jakub Šlampa
Petr Burkoň	Jana Folberová	Jana Kovaříková	Denis Princ	Miroslav Slávik
Jakub Ček	Jana Gacák	Pavel Krupa	Tomáš Procházka	Michaela Svajdlová
Diana Čermáková	Jana Garčová	Pavel Kyjstěd	Vladimír Rak	Hana Tichá
Renata Červená	Lucie Hrdáková	Martina Kubecká	Ondřej Slabý	Pavel Tobiáš
Petr Čoupek	Petra Hübnerová	Aleš Kudláček	Marek Slávik	Milan Vošmik
Irena Čoupková	Ludmila Hynková	Radek Lakomý	Štěpánka Sovadinová	Miroslav Vrzal
Miláše Dolečková	Hana Juríková	Lucie Maríánčíková	Tomáš Svoboda	Jana Zitterbartová
Martin Doleček	Veronika Justová	Pavol Manula	Blahoslava Špytková	Zdeněk Zou
Hana Dolečková	Tomáš Kaďa	Bohuslav Melichar	Jiří Šána	Mária Zvarková
Pavel Dubinský	Eva Kindlová	Radim Němec	Jiří Šoto	

maxdorfjessenius

Nové trendy v neoadjuvantní léčbě lokálně pokročilého karcinomu rekta z pohledu chirurga – komentář

New trends in neoadjuvant therapy of locally advanced rectal cancer from a surgeon's perspective – a commentary

Kala Z.¹, Zatloukal M.¹, Čan V.¹, Hemmelová B.¹, Ostržická L.², Bohatá Š.³, Slabý O.^{4,5}, Svoboda M.⁵, Šlampa P.⁶

¹Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

²Interní a hematologická klinika LF MU a FN Brno

³Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

⁴Ústav patologie LF MU a FN Brno

⁵Klinika komplexní onkologické péče MOÚ Brno

⁶Klinika radiační onkologie MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Léčba karcinomu rekta prodělala v posledních desetiletích rapidní rozvoj. Mezi zásadní nosné změny patří zejména rozšíření neoadjuvantní terapie, pokrok v zobrazovacích metodách umožňující kvalitní staging i restaging a v rámci operativy provádění totální mezorektální excize. Pro optimální výsledek, zejména v případě pokročilého karcinomu rekta, je nutné co nejlépe kombinovat dostupné metody léčby v ideální časové posloupnosti. Je nutné brát v úvahu nejen základní schéma terapie, ale i komplikace a možná rizika, která mohou další léčbu či její jednotlivé části zpomalit, odložit nebo úplně znemožnit. Mezioborový konsensus, realizovaný multioborovou komisí, je tedy stěžejní. Na poli chirurgie probíhá diskuse o základních parametrech chirurgického výkonu – jeho indikaci, načasování a radikalitě – ve vztahu k celkovým změnám, novým možnostem a trendům v terapii nádorů konečníku. Chirurgie reaguje na modernizaci v onkologické terapii rozvojem a rutinním prováděním operací miniinvasivní cestou. Moderním trendem se slibným potenciálem se jeví dosažení klinické kompletní odpovědi – tedy vymizení nádoru bez operační léčby – s doprovodnou „watch and wait“ strategií. Tento přístup, ve smyslu „organ sparing“ filozofie, však klade nové otázky stran postupu, indikace, rozsahu a metody léčby, jejichž uspokojivé odpovědi jsou v přímém vztahu k citlivému, avšak onkologicky radikálnímu přístupu k tomuto onkologickému onemocnění.

Klíčová slova

karcinom rekta – onkologická chirurgie – neoadjuvantní léčba – léčba šetřící orgány – organizace času

Práce byla realizována za podpory Agentury pro zdravotnický výzkum MZ ČR pod grantovým číslem AZV 16-31765 A.

This work was supported by the Agency for Healthcare Research of the Ministry of Health of the Czech Republic, grant No. AZV 16-31765 A.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Martin Zatloukal
Chirurgická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: zatloukal.martin@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 28. 12. 2019

Přijato/Accepted: 19. 2. 2020

doi: 10.14735/amko2020362

Summary

Rectal cancer treatment advanced rapidly during last decades. The most important factors of this progress are new neoadjuvant therapy options, improvement in imaging (allowing for quality staging and restaging) and routine implementation of the total mesorectal excision technique. For the best outcomes, it is crucial to combine the treatment methods in the best way possible with ideal timing. It is necessary to keep in mind both advantages and complications of the individual kinds of approach. Therefore, interdisciplinary agreement is essential in the treatment of rectal cancer. Considering these new therapeutic possibilities, the debate about timing, indication and radicality of the surgical procedures is reopened. Surgical approaches are currently focused on mini-invasive methods and robotic surgery. New trend with promising potential seems to be clinical complete response achievement with watch and wait follow-up strategy. This approach, in the spirit of the organ sparing philosophy, however asks new questions about indication, timing and conception of this method. Proper answers are essential for sparing, yet radical oncotherapy of this disease.

Key words

rectal cancer – surgical oncology – neoadjuvant therapy – organ sparing treatment – time management

Úvod do problematiky z pohledu chirurga

Historie léčby karcinomu rekta odráží snahu vyrovnat se s hlavními úskalími léčby – s vysokým rizikem lokální recidivy a rizikem metastazování.

Riziko lokální recidivy snížila zvláště radioterapie a zlepšení techniky chirurgické resekce, především zavedení totální mezorektální excize (total mesorectal excision – TME). V éře před moderní neoadjuvantní léčbou a resekcí s TME se lokální recidivy karcinomu rekta vyskytovaly u 20–40 % pacientů. Technika TME spolu s radiochemoterapií toto číslo snížily na 5–8 % [1].

Primárním cílem léčby je zabránit lokální recidivě. K tomu slouží:

- exaktní lokální staging pomocí magnetické rezonance (MR);
- neoadjuvantní léčba;
- chirurgická technika s provedením kompletní lymfadenektomie dosažená kompletním odstraněním mezorekta (TME), zajištěním negativního distálního resekcího okraje (distal resection margin – DRM) a negativního radiálního (circumferenčního) resekcího okraje (circumferential resection margin – CRM).

Riziko výskytu vzdálených metastáz zůstává stále velkým problémem.

V historii diagnostiky a léčby karcinomu rekta představují velký pokrok zejména následující (nechronologicky uvedené) kroky:

Radiochemoterapie

Radioterapie, původně paliativní metoda léčby karcinomu rekta, se stala vý-

znamnou modalitou, jejíž použití v perioperačním období významně snížilo počet lokálních recidiv chirurgických resekcí.

Rozvoj neoadjuvantní konkomitantní terapie

Významným mezníkem bylo zjištění superiority neoadjuvantní radioterapie nad pooperačním ozařováním [2]. Lepší efekt je dán zejména působením radiace na dobře oxygenované tkáně nenarušené předchozí operací. Z pohledu chirurga zařazení neoadjuvantní konkomitantní radiochemoterapie před operací snížilo díky svému efektu downsizingu nádoru u respondentních pacientů počet R2 a R1 resekcí a snížilo počet lokálních recidiv. V některých případech zmenšení nádoru vlivem neoadjuvantní léčby umožní provedení sfinkter zachovné operace s příslibem R0 resekce [3,4], i když jiné studie tento efekt zpochybňují [5,6]. Dalšími argumenty pro využití neoadjuvantní radioterapie jsou zamezení pooperačního ozařování anastomotického spojení a také klíček tenkého střeva, které se, především po amputaci rekta, dostanou do ozařované oblasti [7].

Ještě v 90. letech 20. století byla standardem neoadjuvantní léčby izolovaná předoperační radioterapie. Postupně se zavedla do klinické praxe senzibilizace nádoru současně podávanou chemoterapií nitrožilně podávaným 5-fluorouracilem (5-FU) či perorálně podávaným kapecitabinem [8].

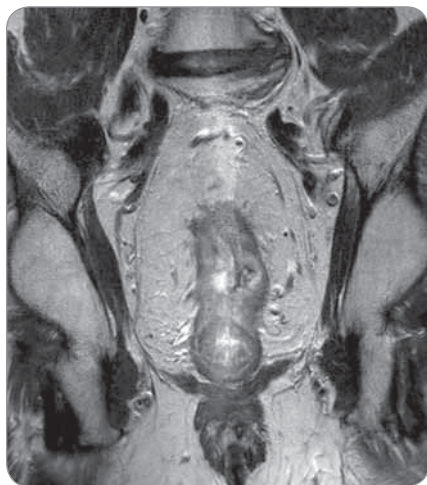
S příznivým efektem neoadjuvantní terapie jdou nicméně ruku v ruce jeho nežádoucí účinky a komplikace. Kombi-

nace neoadjuvantní radioterapie a chirurgického výkonu s TME zvyšuje riziko pozdějších funkčních výsledků v rámci gastrointestinálního traktu (GIT) a sexuálních funkcí [9]. Proto byly hledány možnosti neoadjuvantní léčby v podobě samotné chemoterapie bez radiační složky, která by však též umožnila lokální kontrolu tumoru rekta. Nejlepší výsledky byly dosaženy s režimy FOLFOX bez biologické léčby. Byla prokázána i účinnost a bezpečnost protokolu s režimem FOLFIRINOX [10,11]. Tyto postupy se zdají být slibnými i z pohledu kontroly vzdálených metastáz, zvláště při relativně málo uspokojivých výsledcích adjuvantní léčby.

V současnosti probíhají studie se zařazením cílených léků (biologická léčba) do neoadjuvantních režimů.

Radiační neoadjuvantní terapie – konvenční „long-course“ RT vs. „short-course“ 5 × 5 Gy

V současnosti existují v Evropě dva paralelní neoadjuvantní režimy využívající radiační léčbu. U „long-course“ RT jsou doporučené dávky typicky 45–50 Gy ve 25–28 frakcích. U předoperační „short-course“ RT (SCRT) je nádor ozářen dávkou 25 Gy v pěti frakcích v průběhu jednoho pracovního týdne [12]. Zlatým standardem současné neoadjuvantní léčby je radiochemoterapie v podobě „long-course“. Zkrácený režim radioterapie je zvažován především u pacientů s vícečetnými komorbiditami, u pacientů s krvácejícím tumorem nebo u pacientů se synchronními metastázami, kde je podmínkou včasné zahájení systémové léčby. Protože po samotné radioterapii



Obr. 1. „Good“ tumor u pacienta mužského pohlaví s objemným mezorektem.

pii nedochází k významnějšímu downsizingu, není tento režim doporučován u hraničně resekabilních nádorů [13,14].

Chirurgická resekční technika – totální mezorektální excize

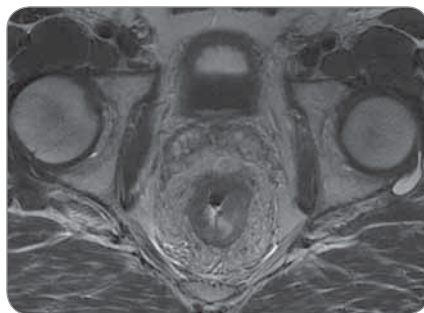
Koncepce totálního odstranění mezorekta u nádorů konečníku, kterou již v roce 1979 navrhl R. J. Heald [15], vedla k významnému zvýšení lokální kontroly nádoru a snížení počtu lokálních recidiv. To se ovšem děje za cenu zvýšení pooperační morbidita, zejména na vrub četnějších komplikací spojených s hojením anastomózy [16].

Resekci rekta s odstraněním mezorekta lze provést jednak otevřeným způsobem, ale také minimálně invazivním – laparoskopicky, roboticky asistovaně a nejnověji i transanálně (transanal TME – TaTME). Všechny uvedené přístupy jsou z hlediska dlouhodobého onkologického hodnocení rovnocenné, pokud operaci provádí zkušený chirurg, jenž je nezávislým prognostickým faktorem léčby karcinomu rekta [17].

Kontrolu kvality a kompletnosti provedené TME umožnil postup a protokol zpracování resekátu, který koncem 90. let 20. století navrhl leedský patolog Quirke [18].

Pokrok v zobrazovacích metodách

Významné zpřesnění lokálního stagingu karcinomu rekta bylo umožněno pokrokem v zobrazovacích metodách – především MR rekta, která nahradila CT.



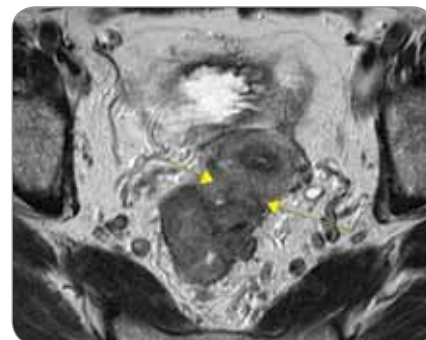
Obr. 2. „Bad“ tumor u mužského pacienta, nádor v 5 cm infiltrující mezorektální tuk s těsným vztahem k fascia recti a semeným váčkům.

Na MR posuzujeme zejména vztah nádoru k tzv. fascia recti, která ohraničuje mezorektum, vztah ke svěračům a k pánevnímu dnu. MR je v současnosti jediná reprodukovatelná zobrazovací metoda s vysokou iniciační specificitou (92 %) pro předpověď negativního cirkumferenčního resekčního okraje (CRM) a pro určení hloubky invaze přes stěnu rekta [19]. U vyšších stadií může MR zobrazit extramurální vaskulární invazi (extramural vascular invasion – EMVI) tumoru. Přesný lokální staging negeneralizovaného lokálně pokročilého karcinomu rekta umožnil přesnější indikaci případné neoadjuvantní léčby. Tím dokázal ochránit před nežádoucími následky ozáření pánve ty pacienty, kteří by z neoadjuvantní léčby neměli prospěch. Dále MR selektovala ty pacienty, kteří by bez efektu downsizingu a downstagingu neoadjuvantní léčby neměli šanci na provedení R0 resekce nádoru, jež je základním předpokladem potenciálně kurativního zákroku.

Lokální staging na základě hodnocení MR rekta je založen na posouzení čtyř parametrů:

1. T (tumor)

Současným standardem popisu MR u tumorů rekta je nejen rozlišení jednotlivých stadií T1–T4, ale v případě nádorů T3 i odlišení jeho podskupin T3a–T3d na základě šíření nádoru v mezorektálním tuku (extramural depth – EMD) a taktéž odlišení T4a, resp. T4b. Z hlediska rizik lokální recidivy, onkologické prognózy a indikace neoadjuvantní radiochemoterapie rozlišujeme tyto podtypy nádorů:



Obr. 3. „Ugly“ tumor u pacientky s tumorózní infiltrací stěny rekta s přerůstáním do dělohy ventrálně, cT4b N2 M0.

- s příznivější prognózou („good“ T3) – T3a (EMD < 1 mm), T3b (EMD 1–5 mm) (obr. 1);
- s nepříznivou prognózou („bad“ T3) – T3c (EMD 5–15 mm), T3d (EMD > 14 mm) (obr. 2);
- velmi nepříznivé nádory („ugly“) – k nim patří nádory T3, které mají infiltrovanou mezorektální fascii, která je potenciálním pozitivním CRM u resekci s TME. Dále do této skupiny patří nádory T4a (prorůstají celou stěnou rekta) a T4b (infiltrují okolní tkáň nebo orgány) (obr. 3).

Nově jsou nádory distálního rekta infiltrující vnitřní svěrač hodnoceny jako T3 (dříve T4).

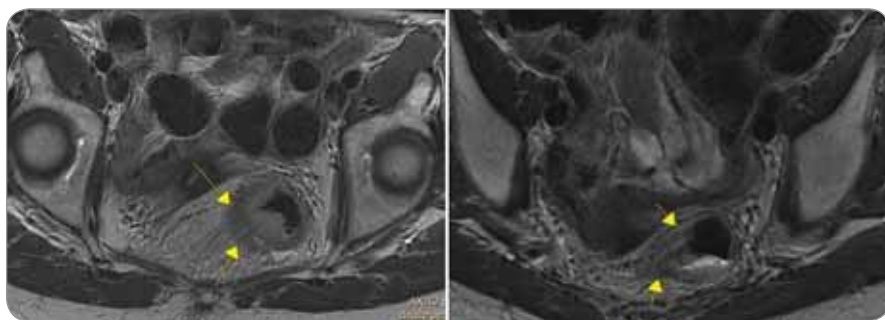
Z uvedeného vyplývá, že z pohledu prognózy a indikace event. neoadjuvantní léčby je důležitější než odlišení stadia T2 a T3 detailní zjištění nepříznivého stadia T3c–d s EMD > 5 mm. Prežití bez nemoci (disease free survival – DFS) u T3a a T3b je 85 %, u nádorů T3c a T3d jen 54 %.

2. N (lymfatické uzliny)

Nález uzlinového postižení N1 a N2 na MR je indikací k provedení neoadjuvantní radiochemoterapie [14].

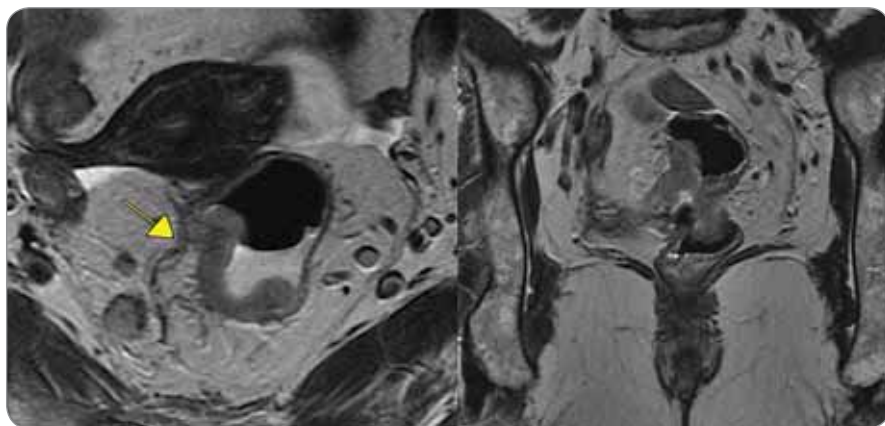
3. CRM

Pozitivní CRM znamená nejen vyšší riziko lokální recidivy, ale i vyšší riziko vzdálených metastáz. Jako pozitivní CRM je hodnocen takový nález na MR, kdy je vzdálenost tumoru od fascia recti ≤ 1 mm. Takto malá vzdálenost predikuje nemožnost chirurgicky odstranit tumor s dostatečným cirkumferenčním



Obr. 4. Vlevo: Vstupní MR vyšetření, tumorózní infiltrace stěny rekta s prorůstáním do okolního tuku, cT3b N2 M0. Vpravo: Kontrolní MR vyšetření po proběhlé neoadjuvantní radiochemoterapii, trvají patologické intenzity v přilehlém tuku, hodnoceno jako ycTx N1 M0. Dle patologa po resekci ypT3 N0, stupeň regrese Dworak 1.

MR – magnetická rezonance



Obr. 5. Tumor s extramurální vaskulární invazí+, vlevo transversální rovina, vpravo koronární rovina.

bezpečnostním okrajem tak, aby se předešlo vzniku lokálních recidiv a vzdálených metastáz.

4. EMVI

Vyšetření MR taktéž umožňuje posoudit event. přítomnost nádorových buněk ve vaskulárních strukturách v okolí tu-

moru rekta (EMVI) (obr. 5). EMVI se také nazývá zobrazovací biomarker, protože na MR sledujeme její přítomnost, vymizení či zmírnění po neoadjuvantní léčbě, podobně jako příznivá odpověď nádoru (regrese velikosti a okolní fibróza) či nepříznivá odpověď na neoadjuvantní léčbu. „Good responders“ ve faktoru

EMVI dosáhnou 3letého DSF v 87,5 %, na rozdíl od „poor responders“ s 3letým DSF v jen 45,8 % [20].

Vyšetření MR rekta se úspěšně používá i pro hodnocení efektu neoadjuvantní léčby po skončení radiochemoterapie. V rámci restagingu dokáže MR odlišit pacienty s dobrou odpovědí na neoadjuvantní léčbu (respondéry) od tzv. non-respondérů, u kterých nejsou známky zmenšení nádoru. Významný pokrok představuje zjištění, že stupeň event. regrese nádoru rekta po neoadjuvantní léčbě (tumor regression grading – TRG) (tab. 1) stanovený na resekátu odpovídá regresi na restagingovém vyšetření MR (obr. 4) [21].

Přesnější detekci vzdálených metastáz a diagnostiku IV. stadia onemocnění přinesly metody pozitronové emisní tomografie (PET-CT, PET-MR) [22,23].

Doporučený postup u pokročilého karcinomu rekta

Na základě klinického vyšetření (per rectum, endoskopie s biopsií) a výše uvedených zobrazovacích metod (MR rekta, CT hrudníku, CT břicha, event. PET), příp. dalších vyšetření (histologie, biologie nádoru – grading, molekulární charakteristiky nádoru) a celkového stavu pacienta se rozhoduje o primární modalitě léčby v prostředí multidisciplinární obo-rové komise.

Zlatým standardem současné léčby je u pokročilého karcinomu rekta neoadjuvantní léčba v podobě radiochemoterapie a poté s odstupem chirurgická resekce s TME následovaná adjuvantní léčbou [23]. Neoadjuvantní léčbu by měli

Tab. 1. Klasifikace regrese nádoru (tumor regression grading) dle Dworaka.

Grade 0	bez regrese
Grade 1	mírná regrese • fibróza < 25 %, dominuje vitální nádor
Grade 2	střední regrese • fibróza 26–50 %
Grade 3	výrazná regrese • fibróza > 50 %
Grade 4	totální regrese • pouze fibróza, žádné vitální nádorové buňky

Tab. 2. Nález na snímku stagingové magnetické rezonance, které umožní ve většině případů primární resekci.

cT1–cT2
cT3a/b (střední a orální rektum)
cN0 (cN1 u orálního rekta)
CRM negativní
EMVI negativní, bez vaskulárních depozit
CRM – cirkumferenční resekční okraj, EMVI – extramurální vaskulární invaze

podstoupit zvláště pacienti s tumory se špatnou prognózou („bad“, „ugly“), mezi které se řadí i mucinózní nádory.

V první fázi u karcinomů rekta v I., II. a III. stadiu onemocnění komise rozhoduje, zda se léčba zahájí primárně chirurgickým resekčním výkonem na rektu a mezorektu, či předoperační systémovou léčbou.

V časných stádiích karcinomu rekta a v případech příznivého nálezu na MR dle současných doporučení neoadjuvantní léčbu neindikujeme (tab. 2). Stejně tak u tumorů orálního rekta, tj. lokalizovaných nad peritoneální řasou, je indikována neoadjuvantní léčba až ve stadiu T4 [14].

V ostatních případech se k neoadjuvantní léčbě kloníme, a to jak v případě vyšších stadií, tak i v přítomnosti rizikových radiologických faktorů na MR (tab. 3) [14]. Před započatím léčby provádějí některá pracoviště endoskopickou tetováž ložiska k lepší vizualizaci nádoru po neoadjuvantní terapii.

Nálezy se nicméně hodnotí případ od případu individualizovaně v rámci multidisciplinární komise. Chirurg se v tomto kolektivu zaměřuje při indikaci neoadjuvantní léčby na skutečnost, zda je chirurgickou resekci schopen dosáhnout R0 resekce. Velkým rizikem z hlediska pozitivního cirkumferenčního okraje jsou nádory T3c, T3d a nádory uložené u mužů na přední stěně konečníku, tedy v blízkosti semenných váčků a prostaty.

Po ukončení neoadjuvantní léčby se s odstupem cca 6 týdnů provádí restaging (MR rekta, CT břicha, CT hrudníku) a následná komisionální reevaluace výsledků a stavu. Zjišťujeme, zda nedošlo v průběhu léčby ke generalizaci, na konečníku posuzujeme, zda pacient zareagoval v souladu s RECIST kritérii (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) na léčbu, tedy zda je respondér či non-respondér.

Zatímco specifita a senzitivita vstupního MR rekta je velmi vysoká, u restagingového vyšetření po provedené neoadjuvantní léčbě rekta tyto ukazatele klesají. Je to zejména kvůli problematickému odlišení fibrózy, desmoplastické reakci, edému, zánětu a viabilním nádorovým okráskům v jizevnaté tkáni. Pro správnou interpretaci je naprosto stěžejní srovnání se vstupním MR vyšetře-

ním. Role PET metod v odlišení těchto nálezu je ve stadiu zkoumání. Na základě restagingového MR rekta hodnotíme, zda je možné provést R0 resekci (vč. negativy CRM, tj. vzdálenosti tumoru od fascia recti > 1 mm).

Účinnost neoadjuvantní léčby hodnotíme pomocí MR, PET metod a experimentálně pomocí miRNA [24,25] a ctDNA [26,27].

Vlastní chirurgický výkon se v současnosti provádí odloženě, cca 8–12 týdnů po ukončení radiochemoterapie. U tumorů středního a distálního rekta je indikován resekční výkon s TME (nízká resekce rekta – LAR, či amputace rekta – APR). U tumorů orálního rekta je dostatečným výkonem resekční výkon s parciální mezorektální excizí (PME), tj. excize mezorekta 5 cm pod distální hranici karcinomu.

Možné současné modifikace neoadjuvantní léčby

U rizikových pacientů je z obavy z možné toxicity neoadjuvantní režim modifikován a provádí se jen samotná radioterapie, a to v režimu „short-course“ na 5 dní. Operace je plánována buď v následujícím týdnu (s cílem snížit riziko lokální recidivy), či s odstupem 6–8 týdnů, očekáváme-li i možný přínos pro operační výkon (downsizing a downstagingu nádoru). Tento efekt však nelze očekávat v takové míře jako u konkomitantní radiochemoterapie.

Naopak u pacientů s rizikem vytvoření včasných vzdálených metastáz (EMVI pozitivní) lze využít intenzifikovaného protokolu neoadjuvantní léčby, ovšem za cenu zvýšení rizika pooperačních komplikací [28].

Chirurgická léčba

Zlatým standardem léčby pokročilých stadií karcinomu rekta v jeho střední a distální části (tzv. extraperitoneálního rekta) je resekce s TME. Součástí výkonu je snaha o zachování sfinkterického aparátu a šetření viscerálních autonomních nervů, pokud to negativně neovlivní radikalitu operace. Ve výjimečných případech lze u tumorů distálního rekta odstranit vnitřní anální svěrač, a to buď částečně (parciální intersfinkterická resekce – p-ISR), nebo úplně (ISR). Operace

Tab. 3. Rizikové faktory na MR, které indikují neoadjuvantní léčbu před primární chirurgickou resekci.

T3c a výše

vaskulární depozita

extramurální vaskulární invaze

uzlinové postižení

ohrožené negativní CRM

distálně uložené nádory

CRM – cirkumferenční resekční okraje, MR – magnetická rezonance



Obr. 6. Transanální přístup u resekce rekta – pohled per anum. Elektrokoagulace je natuta stěna konečníku.

bývá indikována u biologicky mladých pacientů s dobrou funkcí svěračů a s příznivou biologií nádoru a jeho odezvou na neoadjuvantní léčbu.

V současnosti se resekce rekta s TME provádějí otevřenou cestou nebo minimálně invazivně: laparoskopicky, roboticky nebo transanální cestou (TaTME) (obr. 6). Všechny uvedené operační přístupy umožňují provedení radikální operace a z onkologického hlediska jsou si rovnocenné, pokud jsou realizovány zkušeným chirurgem. Rozdíly jsou pouze v časném pooperačním období ve prospěch minimálně invazivních metod (obr. 7, 8) [29].

Kvalita výsledku chirurgické resekce je hodnocena negativitou distálního resekčního okraje (DRM), negativitou CRM a především kvalitou provedené excize mezorekta dle Quirkeho. Případná pozitivita CRM nemusí znamenat nekvalitní práci chirurga, ale „pouze“ nepříznivou charakteristiku nádoru, jejímž důsledkem je R1 resekce [18].



Obr. 7. Výsledný stav po laparoskopické a transanální resekci rekta pro nízko uložený tumor rekta s protektivní ileostomií.

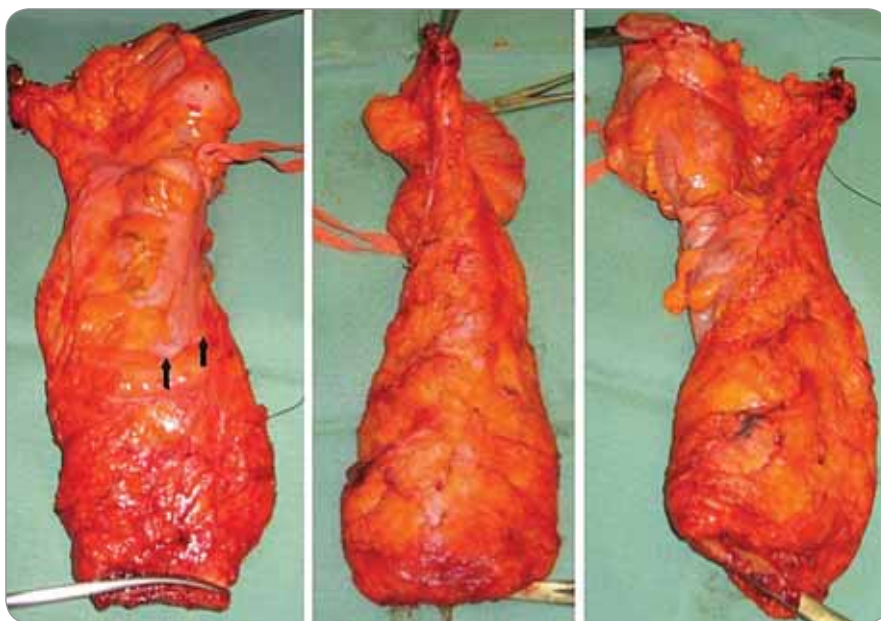
Ostatní hodnocené pooperační faktory jsou standardní – v krátkodobém horizontu 90denní morbidita a mortalita, v dlouhodobém zejména onkologické: DFS a 5leté přežívání.

Specifickým faktorem hodnocení kvality pracoviště je počet operací s definitivní stomií u nádorů distálního rekta. Vzhledem ke konsekvencím radiochemoterapie pánve a operace v oblasti pánve a pánevních nervů hodnotíme i urologické a sexuální funkce, kvalitu života a specifické parametry resekce konečníku, jejichž poruchy jsou souhrnně označovány jako syndrom nízké přední resekce rekta (low anterior resection syndrome – LARS) (tab. 4).

Adjuvantní léčba

K současnému standardu léčby pokročilého karcinomu rekta patří i následná adjuvantní léčba po resekčním zákroku. Významným problémem je však nemožnost včasného zahájení adjuvantní léčby u pacientů s pooperačními komplikacemi, zejména anastomotickými. Proto je současným trendem, aby riziková pacienta (EMVI+, vysoký grading tumoru) dostali systémovou chemoterapii před operací v rámci intenzivní neoadjuvantní léčby (totální neoadjuvantní léčba).

Otázkou k diskusi je „timing“ zanoření dočasné protektivní stomie a její vliv na plánování pooperační systémové léčby z pohledu možných komplikací. Na základě ESMO guidelines z roku 2017 rozhoduje o indikaci adjuvantní léčby i kvalita provedení TME. V případě provedení kvalitní TME není nyní u nálezů, kde je



Obr. 8. Resekát rekta po totální mezorektální excizi.

Tab. 4. Komplikace resekčních výkonů s totální mezorektální excizí po neoadjuvantní léčbě [26,27].

morbidita	30–40 %
dočasná stomie	80–100 %
trvalá stomie	30 % (dle některých zdrojů až 50 %)
urogenitální dysfunkce	80 %
LARS	50–60 %
komplikace spojené s anastomózou	až 28 %
snížená kvalita života	100 %

LARS – syndrom nízké přední resekce rekta

některý z parametrů hodnocen jako pT3, CRM > 2 mm, pT4a nad úponem peritonea či pN1 (pozitivních lymfatických uzlin v dostatečné vzdálenosti od radiální resekční linie), indikace adjuvantní léčby nutná [14].

U pokročilých nádorů orálního rekta hodnocených jako T4 se při snaze o snížení rizika peritoneálních metastáz zkouší (s příznivým výsledkem) použití profylaktické hypertermické intraperitoneální chemoterapie (HIPEC), i když zatím spíše v rámci klinických studií [30].

Otázky související s modifikacemi současných doporučených postupů: diskuze

Standardem léčby pokročilého karcinomu konečníku je neoadjuvantní te-

rapie, resekce s TME a následná adjuvantní terapie. Od nejčastější formy neoadjuvance – radiochemoterapie – očekáváme:

- snížení výskytu lokálních recidiv;
- snížení počtu R1 resekcí;
- zvýšení počtu resekcí se zachováním sfinkterického aparátu.

V souvislosti s výše uvedeným schématem se vedly a vedou diskuze nad některými praktickými postupy:

Jak a kdy provádět restaging

Vzhledem k reálnému riziku vzniku vzdálených metastáz i během neoadjuvantní léčby se doporučuje restaging zaměřit nejen lokálně (MR rekta), ale i na oblast případného metastazování, tj. pro-

vést CT hrudníku a CT břicha. Diskutuje se i role a indikace PET-MR, která by mohla nahradit trojici nyní prováděných vyšetření. Problematické zůstává zhodnocení kompletní remise nádoru, kritické zůstává především zhodnocení satelitů vitální nádorové tkáně v jizevnaté tkáni původního nádoru [31]. Restaging se provádí cca 6 týdnů od ukončení radiochemoterapie.

Délka intervalu mezi ukončením radiochemoterapie a chirurgickým radikálním výkonem

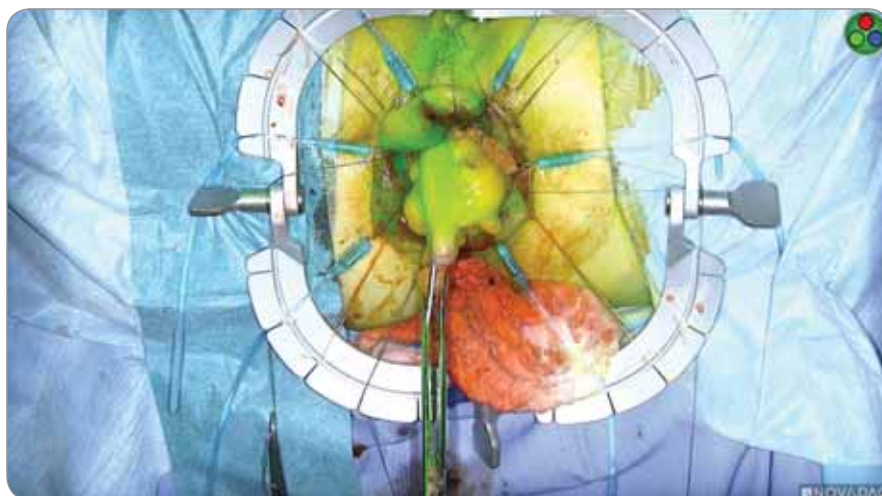
Chirurgická obec akceptovala doporučení o prodloužení intervalu z dříve praktikovaných 6 týdnů na ≥ 8 týdnů, vycházející z „restagingové“ MR po 6 týdnech od ukončení radiochemoterapie. Dle odezvy na neoadjuvantní léčbu můžeme odlišit dvě skupiny pacientů. Pokud na restagingové MR rekta nedošlo k regresi, jedná se o non-respondéry a operační výkon nemá smysl odkládat za hranici 8 týdnů. Pokud však došlo dle MR k významnému downsizingu, doporučuje se interval prodloužit na 10–11 týdnů z důvodu prokázání pokračování efektu neoadjuvantní terapie až do 11. týdne. Teprve poté se zastavuje. Takto postupujeme zejména v případech, kdy na regresi závisí možnost provedení R0 resekce a zachování sfinkterů.

Rozporuplný je pochopitelně fakt, že prodloužení intervalu bez systémové chemoterapie zvyšuje riziko vzniku vzdálených metastáz.

Protektivní stomie

V rámci chirurgie se diskutuje také role tzv. protektivních stomií a jejich indikací. Tyto stomie se indikují u rizikových pacientů (mužské pohlaví, obezita, diabetes, kuřáctví, anamnéza cévní mozkové či kardiovaskulární příhody aj.). Samotná radiochemoterapie patří k nejzávažnějším rizikovým faktorům pro vznik anastomotické komplikace. Bylo navíc prokázáno, že procento anastomotických komplikací se zvýšilo zavedením techniky TME [32–34].

Anastomotický leak, který je klinicky významný, se většinou pohybuje okolo 10–14 % při MR a endoskopických cílených kontrolách anastomózy [35,36].



Obr. 9. Prokrvení colon descendens před našitím koloanální anastomózy – zeleně svítí prokrvené části.

Protektivní stomie nezabrání vzniku samotné anastomotické komplikace, ale jejím klinickým konsekvencím, zejména pánevní sepsi.

Založení dočasné stomie předpokládá i její následné odstranění, destomizaci. I když se jedná o relativně banální operaci, jde o další reálnou zátěž pro pacienta spojenou s možnými operačními komplikacemi. Zájemem chirurgických týmů je proto redukce počtu založených protektivních stomií. Jednou z možností, které se zkoumají, je mj. lepší peroperační kontrola prokrvení anastomotického spojení pomocí fluorescence (obr. 9) [37].

Optimální doba destomizace

Do klasického schématu: neoadjuvance – resekce s TME – adjuvance je nutné vřadit obnovení pasáže GIT zrušením dočasné stomie. Předpokladem je, aby bylo anastomotické spojení po resekci rekta zhojeno. Kontrolu provádíme zpravidla opakovanými anorektoskopiemi. Stran načasování jde vždy o dosažení konsenzu mezi chirurgem a onkologem a stavem pacienta po primárním resekčním výkonu.

Shoda nemusí být jednoduchá. Onkolog má motivaci zahájit včasné adjuvanci, pokud je indikována. Chirurg z funkčního hlediska preferuje včasné zrušení protektivní stomie, a tedy zatížení anastomózy, pokud je prokazatelně zhojena. To bývá asi 6 týdnů od primární operace. Založení derivační stomie a zejména její

ponechání déle než 3 měsíce je nezávislý predikční faktor zhoršení kvality života v souvislosti s kontinencí stolice po jejím zrušení [38]. Příčinou je pravděpodobně snížená funkční adaptabilita neorekta po zrušení ileostomie. Zrušení protektivní stomie je tedy doporučováno do 6 týdnů po primárním resekčním výkonu.

Lepší kontrola nad případným vznikem metastáz

V současnosti hledáme v rámci neoadjuvantní léčby nová schémata, od kterých očekáváme především lepší kontrolu nad vzdálenou diseminací. Sauer et al prokázali vznik vzdálených metastáz u lokálně pokročilého karcinomu rekta v 19–34,4 % [39]. Jednou z možností, jak toto procento event. snížit, může být tzv. totální neoadjuvantní terapie (TNT). Jde o přístup, kdy maximum chemoterapie dostává pacient před chirurgickým výkonem, aby se docílilo nejen lokální kontroly, ale i vyšší kontroly mikrometastáz u rizikových pacientů (např. EMVI+).

Dosažení klinické kompletní odpovědi

Již nyní si některé týmy stanovily za cíl neoadjuvantní léčby vymizení tumoru. Samotná klinická kompletní odpověď (clinical complete response – cCR) je definována (zatím ne plně konsenzuálně) jako případ, kdy nádor zcela vymizel a není zjištěitelný při klinickém vyšetření (per rectum), na endoskopii ani na zobrazovacích metodách.

Tab. 5. Protokol aktivního sledování pacientů po klinické kompletní odpovědi (převzato z [43]).

	1. rok	2. rok	3. rok a další roky
<i>per rectum</i>	à 3 měsíce	à 3 měsíce	à 6 měsíců
CEA	à 3 měsíce	à 3 měsíce	à 6 měsíců
endoskopie	à 3 měsíce	à 3 měsíce	à 6 měsíců
MR	à 6 měsíců	à 6 měsíců	à 12 měsíců

CEA – karcinoembryonální antigen, MR – magnetická rezonance

Tab. 6. Četnost výskytu pozitivních uzlin u časných karcinomů rekta. Podle National Cancer Database na základě hodnocení 12 271 resekátů pro nádor rekta v letech 2005–2014 [42].

ypTis / ypT0	ypN1	5,9 %
	ypN2	0,9 %
ypT1	ypN1	12,0 %
	ypN2	2,0 %

Tab. 7. Strategie léčby lokálně pokročilého karcinomu rekta.

Stadium nádoru	T2–T3 < 4 cm	T2–T3 > 4 cm CRM > 2 mm a/nebo cN+	T3–T4 CRM < 1 mm
doporučený postup	chemoradioterapie, organ preservation (lokální excize, watch and wait)	chemoterapie bez radioterapie	indukční chemoterapie následovaná chemoradioterapií
související studie	GRECCAR2 GRECCAR12	GRECCAR16/NORAD01	GRECCAR4 PRODIGE23 GRECCAR14

CRM – cirkumferenční resekční okraj

Snaze dosáhnout cCR se tedy přizpůsobuje radiochemoterapie jak aplikací vyšších dávek radiace a intenzivnější chemoterapie, tak i prodloužením intervalu restagingu na 15–16 týdnů, kdy se provede celková reevaluace pacienta s tumorem rekta (klinicky, endoskopicky a zobrazovacími metodami). Tímto intenzifikovaným postupem se podařilo zvýšit počet cCR z obvyklých 8–15 % na 20–24 % ve smyslu filozofie „organ sparing“ [40,41].

„Organ sparing“ přístup, který pro pacienty s cCR lokálně pokročilého karcinomu rekta definovala v roce 2004 Habr-Gama [42], rozprodlil v oblasti terapie tohoto onemocnění značnou aktivitu, a to nejen u chirurgů (do jejichž řad patří právě prof. Habr-Gama ze Sao Paula), ale zejména u radioterapeutů a onkologů, příp. dalších odborníků a vědců.

„Organ sparing“ přístup se týká dvou různých skupin pacientů:

1. Pacientů s dosaženou cCR, kterým nabízíme aktivní sledování („surveillance“, „watch and wait“ přístup). To spočívá v pravidelných (à 3 měsíce) kontrolách klinických, endoskopických

a pomocí zobrazovacích metod, v rámci klinických studií při všeobecném konsenzu pacienta a multidisciplinárního týmu lékařů (tab. 5) [43]. Pokud se v průběhu sledování pacienta po dosažení cCR objeví recidiva, nazývaná v tomto případě pojmem „regrowth“, je snaha ji radikálně řešit pomocí chirurgické resekce s TME.

2. Pacientů, u kterých sice nedošlo k cCR, ale bylo dosaženo významného downsizingu a downstagingu (Tis, T1N0). V rámci „organ sparing“ přístupu se provádí lokální excize tumoru bez lymfadenektomie u pacientů s nízkým rizikem uzlinových metastáz (příznivý grade atd.).

Jak postupovat u pacientů, kteří dosáhli cCR

Dosažením cCR však problémy nekončí. I když je samotná cCR prokazatelně nezávislým příznivým prognostickým faktorem, neznamená automaticky i patologickou CR (pCR), kterou prokážeme až histopatologickým hodnocením resekátu. Z toho samozřejmě vyplývají ne-

jednoznačné závěry. K nejzávažnějším problémům patří:

- již zmíněná absence obecně uznávané definice cCR;
- „domnělá“ cCR – část pacientů má velmi časnou recidivu, tzn. „regrowth“, který se dle literatury objevuje u cca 22 % pacientů. Je nasnadě, že spíše než skutečná recidiva je příčinou tohoto stavu nesprávné zhodnocení reakce na léčbu jako cCR. Tomu odpovídá i zjištění, že i pacienti s ypT0 mohou mít pozitivní uzliny N1 (tab. 6) [44]. „Salvage“ resekce je možná v 84–95 % případů [45,46].

S přihlédnutím k těmto faktům považujeme za velmi zajímavou studii GRECCAR 2 [47] a plánovanou navazující GRECCAR 12, kdy se místo po původním nádoru (jizva na sliznici či projasnění sliznice) exciduje a histologicky se tato excize hodnotí. Tím se zpřesní diagnóza cCR a odliší stadia ypT0, ypTis, ypT1 a vyšší. U stadií ypT0, ypTis se pokračuje v aktivní surveillance v rámci „watch and wait“ přístupu. U stadia ypT2 se vzhledem k riziku uzlinových metastáz indikuje „salvage“ resekce s TME.

U ypT1 se postupuje individuálně. Obdobně postupuje tým studie CARTS [48], který v roce 2019 prezentoval dlouhodobé výsledky [49]. V obou studiích je ovšem neoadjuvance indikována u méně pokročilých forem karcinomu rekta.

Významným vedlejším efektem studie GRECCAR 4 pro lokálně primárně neresekabilní karcinom rekta s CRM < 1 mm bylo nejen zjištění, že lokální regrese tumoru nastala o > 50 % u 80 % pacientů, ale že v rameni s následnou radioterapií došlo u téměř 60 % pacientů k prokázané pCR (pacienti byli následně operováni). Z toho vyplývá, že se při přístupu, který by měl vést k „organ sparing“ výsledku, bez radioterapie zcela jistě neobejdeme. Je však také zřejmé, že chemoterapie je při absenci jiných prognostických markerů hlavním ukazatelem příznivé (při odpovědi na její působení) či nepříznivé biologie nádoru, která je pro prognózu zásadním faktorem. Autoři tohoto textu se ztotožňují s návrhem managementu lokálně pokročilého karcinomu rekta, který navrhl Rullier [47] a Rouanet (tab. 7) [10].

Jak zvýšit počty pacientů vhodných pro „organ sparing“ přístup

Jak již bylo řečeno, jednou z cest je intenzifikace neoadjuvantní léčby a dosažení většího počtu kompletních klinických odpovědí, a tyto pacienty pak dále sledovat dle filozofie „watch and wait“. Druhou cestou je indikace lokální excize bez lymfadenektomie u pacientů s ypT0, ypTis, ev. ypT1. Třetí možností je indikace radiochemoterapie i na méně pokročilé formy karcinomu rekta, což teoreticky umožní očekávat dosažení většího počtu cCR i vyššího počtu pacientů vhodných k lokální excizi. Všechny tři přístupy se uplatňují v rámci klinických studií v prostředí multidisciplinární komise a komplexních onkologických center.

V praxi zatím chybí prediktivní faktory umožňující detekovat a z neoadjuvantní léčby eliminovat non-respondéry a vyhnout se jak zdržení operační léčby, tak i negativních vlivů spojených s radiochemoterapií.

V současné klinické praxi se setkáváme s otázkami, na které budeme muset v blízké budoucnosti nalézt

uspokojivé odpovědi. Některé zásadní, zejména z pohledu onkochirurga, uvádíme v krátké rekapitulaci:

1. Budeme posunovat (oddalovat) dobu restagingu?
2. Budeme měnit neoadjuvanci, abychem ovlivnili distální šíření nemoci?
– Více indikací totální neoadjuvantní chemoradioterapie? Zahájit ji radioterapií, či chemoterapií?
3. Budeme standardně indikovat lokální excize bez lymfadenektomie i pacientům po neoadjuvanci s dobrou odpovědí, ale bez pCR?
4. Jak rutinně postupovat u pacientů s pCR?
5. Budeme měnit neoadjuvanci s cílem zvýšit podíl pCR?
6. Budeme ze stejných důvodů indikovat k neoadjuvanci i včasnější stadia?
7. Jak přesněji definovat cCR tak, aby se více blížila pCR a snížila se rizika „regrowth“?
8. Jak účinněji sledovat pacienty s cCR?
9. Objeví se v dohledné době účinné faktory predikce odpovědi na neoadjuvanci?

V současnosti nelze na většinu položených otázek odpovědět z pohledu medicíny založené na důkazech.

Závěr

Chirurgie vnímá probíhající diskuzi o optimalizaci neoadjuvantní léčby pokročilého karcinomu rekta, která má za cíl další snížení lokálních recidiv a lepší kontrolu nad vznikem vzdálených metastáz. Pro chirurga je zásadní dosažení konsenzu stran intervalu resekcí výkonu od ukončení neoadjuvantní léčby. Některé studie ukazují vhodnost prodloužit současný interval za hranici 8 týdnů, protože regresivní změny mohou probíhat až do 11. týdne bez zásadního vlivu na mortalitu a morbiditu náročného operačního zákroku. Trend dosažení maximální lokální odpovědi a především cCR však tuto hranici intervalu posouvá ještě dále, aniž bychom měli dostatečná data o vlivech na mortalitu a morbiditu takto posunutého chirurgického řešení. Dalším palčivým problémem z pohledu chirurga jsou současná ne zcela jasná doporučení léčby pro pacienty s dosaženou cCR.

„Organ sparing“ filozofie je velmi lákavá, ale chirurgické výsledky u pacientů s „regrowth“ nejsou optimální. Z pohledu chirurga považujeme za zásadní odlišit zdánlivou cCR od té skutečné. Z tohoto úhlu vnímání se jeví jako velmi perspektivní aktivní role chirurga s provedením lokální excize jizvy po tumoru – jakési „makrobiopsie“ po proběhlé účinné radiochemoterapii.

Pokud je součástí neoadjuvantní léčby i systémová chemoterapie u rizikových pacientů (EMVI+), kteří jsou ohroženi vznikem vzdálených metastáz, pak je předoperační chemoterapie větší jistotou než případná adjuvantní pooperační chemoterapie, která se může opozdit u pacientů s pooperačními komplikacemi.

Je logické, že současně s personalizací a precizací neoadjuvantní léčby se bude individualizovat i přístup chirurga. Již nyní je evidentní příklon k „organ sparing“ („watch and wait“ přístup, lokální excize). Pro pacienta je důležitá znalost a schopnost daného pracoviště provádět celou škálu možných operací od lokální excize po extralevátorové amputace rekta, vč. výkonů s TME a intersfinkterických resekcí. Do popředí se dostává miniinvazivní chirurgický přístup – laparoskopie, robotická chirurgie, TaTME. Poslední ze jmenovaných má neocenitelný význam u pacientů obézních a s úzkou pávní. Optimální a v budoucnu k nutnosti konvergující strategie bude sestávat z celé palety terapeuticko-technických možností, vč. zřejmě brzy dostupného speciálního robota pro TaTME. Cílem je, aby i chirurg mohl, stejně jako onkolog či radioterapeut, poskytnout pacientovi s nádorem rekta individualizovaný přístup podle stadia choroby, stagingu, biologie nádoru i odpovědi na případnou neoadjuvantní léčbu.

Literatura

1. Ross A, Rusnak C, Weinerman B et al. Recurrence and survival after surgical management of rectal cancer. *Am J Surg* 1999; 177(5): 392–395. doi: 10.1016/S0002-9610(99)00080-X.
2. Bertolini F, Scarabelli L, Del Giovane C et al. Locally advanced rectal cancer (LARC): A 12-year experience of multimodality approach. *JCO* 2011; 29 (4_suppl): 607. doi: 10.1200/jco.2011.29.4_suppl.607.
3. Wang XJ, Chi P, Lin HM et al. Effects of neoadjuvant chemoradiotherapy on the rates of sphincter preserving

- surgery in lower rectal cancer and analysis of their prognostic factors. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2016; 54(6): 419–423. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.06.005.
4. Wasserberg N, Kundel Y, Purim O et al. Sphincter preservation in distal CTN0 rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 2014; 9: 233. doi: 10.1186/s13014-014-0233-3.
5. Park JJ, Yu CS, Lim S-B et al. Is preoperative chemoradiotherapy beneficial for sphincter preservation in low-lying rectal cancer patients? *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(18): e3463. doi: 10.1097/MD.00000000000003463.
6. Ihn MH, Kim YH, Kim D-W et al. Effects of preoperative chemoradiotherapy on the likelihood of sphincter preservation surgery in locally advanced distal rectal cancer: a longitudinal study based on pelvic magnetic resonance imaging. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(7): 2159–2167. doi: 10.1245/s10434-014-4286-1.
7. Gérard J-P, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24(28): 4620–4625. doi: 10.1200/JCO.2006.06.7629.
8. Richter I, Dvořák J, Bartoš J et al. Aktuální možnosti chemoradioterapie lokálně pokročilého karcinomu rekta. *Onkologie* 2015; 9(6): 282–286.
9. Wiltink LM, Chen TYT, Nout RA et al. Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. *Eur J Cancer* 2014; 50(14): 2390–2398. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.020.
10. Rouanet P, Rullier E, Lelong B et al. Tailored treatment strategy for locally advanced rectal carcinoma based on the tumor response to induction chemotherapy: preliminary results of the French phase II multicenter GRECCAR4 trial. *Dis Colon Rectum* 2017; 60(7): 653–663. doi: 10.1097/DCR.0000000000000849.
11. Bachet JB, Lucidarme O, Levasseur CB et al. FOLFIRINOX as induction treatment in rectal cancer patients with synchronous metastases: results of the FFCD 1102 phase II trial. *Eur J Cancer* 2018; 104: 108–116. doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.006.
12. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmeier A et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 72(1): 15–24. doi: 10.1016/j.radonc.2003.12.006.
13. Kulu Y, Ulrich A, Büchler MW. Resectable rectal cancer: which patient does not need preoperative radiotherapy? *Dig Dis* 2012; 30 Suppl 2: 118–125. doi: 10.1159/000342040.
14. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv263. doi: 10.1093/annonc/mdy161.
15. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *BJS* 1982; 69(10): 613–616. doi: 10.1002/bjs.1800691019.
16. MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341(8843): 457–460. doi: 10.1016/0140-6736(93)90207-W.
17. Archampong D, Borowski D, Wille-Jørgensen P et al. Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (3): CD005391. doi: 10.1002/14651858.CD005391.pub3.
18. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *JCO* 2008; 26(2): 303–312. doi: 10.1200/JCO.2007.12.7027.
19. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006; 333(7572): 779. doi: 10.1136/bmj.38937.646400.55.
20. Chand M, Swift RI, Tekkis PP et al. Extramural venous invasion is a potential imaging predictive biomarker of neoadjuvant treatment in rectal cancer. *Br J Cancer* 2014; 110(1): 19–25. doi: 10.1038/bjc.2013.603.
21. Battersby NJ, Dattani M, Rao S et al. A rectal cancer feasibility study with an embedded phase III trial design assessing magnetic resonance tumour regression grade (mrTRG) as a novel biomarker to stratify management by good and poor response to chemoradiotherapy (TRIGGER): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017; 18(1): 394. doi: 10.1186/s13063-017-2085-2.
22. Paspalati RM, Partovi S, Herrmann KA et al. Comparison of hybrid FDG PET/MRI compared with PET/CT in colorectal cancer staging and restaging: a pilot study. *Abdom Imaging* 2015; 40(6): 1415–1425. doi: 10.1007/s00261-015-0474-0.
23. Balyasnikova S, Brown G. Optimal imaging strategies for rectal cancer staging and ongoing management. *Curr Treat Options Oncol* 2016; 17(6): 32. doi: 10.1007/s11864-016-0403-7.
24. Macháčková T, Grolich T, Fiala L et al. Využití sekvenování nové generace v analýze cirkulujících mikroRNA jako prediktivních biomarkerů u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 1): 157–159.
25. Svoboda M, Slysokova J, Schneiderova M et al. HOTAIR long non-coding RNA is a negative prognostic factor not only in primary tumors, but also in the blood of colorectal cancer patients. *Carcinogenesis* 2014; 35(7): 1510–1515. doi: 10.1093/carcin/bgu055.
26. Khakoo S, Georgiou A, Gerlinger M et al. Circulating tumour DNA, a promising biomarker for the management of colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 122: 72–82. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.002.
27. Petit J, Carroll G, Gould T et al. Cell-free DNA as a diagnostic blood-based biomarker for colorectal cancer: a systematic review. *J Surg Res* 2019; 236: 184–197. doi: 10.1016/j.jss.2018.11.029.
28. Schiffmann L, Wedermann N, Gock M et al. Intensified neoadjuvant radiochemotherapy for rectal cancer enhances surgical complications. *BMC Surg* 2013; 13: 43. doi: 10.1186/1471-2482-13-43.
29. Kala Z, Procházka V, Grolich T et al. Moderní trendy v chirurgii kolorektálního karcinomu aneb co by měl onkolog vědět o práci chirurga. *Onkologie* 2017; 11(2): 54–60. doi: 10.36290/oxn.2017.012.
30. Arjona-Sánchez A, Barrios P, Boldo-Roda E et al. HIPECT4: multicentre, randomized clinical trial to evaluate safety and efficacy of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) with mitomycin C used during surgery for treatment of locally advanced colorectal carcinoma. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 183. doi: 10.1186/s12885-018-4096-0.
31. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013; 269(1): 101–112. doi: 10.1148/radiol.13122833.
32. Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I et al. Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85(4): 526–529. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00601.x.
33. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J et al. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis* 2005; 7(1): 51–57. doi: 10.1111/j.1463-1318.2004.00700.x.
34. Karanjia ND, Corder AP, Bearn P et al. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1994; 81(8): 1224–1226. doi: 10.1002/bjs.1800810850.
35. Ma T, Zhong Q, Cao W et al. Clinical anastomotic leakage after rectal cancer resection can be predicted by pelvic anatomic features on preoperative MRI scans: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2019; 62(11): 1326–1335. doi: 10.1097/DCR.0000000000001481.
36. Bertelsen CA, Andreassen AH, Jørgensen T et al. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis* 2010; 12(1): 37–43. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01711.x.
37. Nascimben R, Burgart LJ, Nivatvongs S et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(2): 200–206. doi: 10.1007/s10350-004-6147-7.
38. Pachler J, Wille-Jørgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004323. doi: 10.1002/14651858.CD004323.pub4.
39. Sauer R, Liersch T, Merkel S et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30(16): 1926–1933. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
40. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11(9): 835–844. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
41. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99(7): 918–928. doi: 10.1002/bjs.8702.
42. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240(4): 711–718. doi: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.
43. Verseveld M, de Graaf EJR, Verhoef C et al. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study). *Br J Surg* 2015; 102(7): 853–860. doi: 10.1002/bjs.9809.
44. Duchalais E, Glyn Mullaney T, Spears GM et al. Prognostic value of pathological node status after neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2018; 105(11): 1501–1509. doi: 10.1002/bjs.10867.
45. Kong JC, Guerra GR, Warrier SK et al. Outcome and salvage surgery following 'watch and wait' for rectal cancer after neoadjuvant therapy: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2017; 60(3): 335–345. doi: 10.1097/DCR.0000000000000754.
46. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(7): 501–513. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30074-2.
47. Rullier E, Rouanet P, Tuech J-J et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390(10093): 469–479. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31056-5.
48. Verseveld M, de Graaf EJ, Verhoef C et al. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study). *Br J Surg* 2015; 102(7): 853–860. doi: 10.1002/bjs.9809.
49. Stijns RC, de Graaf EJ, Punt CJ et al. Long-term oncological and functional outcomes of chemoradiotherapy followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery for distal rectal cancer: the CARTS study. *JAMA Surg* 2019; 154(1): 47–54. doi: 10.1001/jamasurg.2018.3752.

Implementácia imunoterapie do liečby neuroblastómu – skúsenosti jedného centra s podávaním a manažovaním nežiaducich účinkov dinutuximabu

Implementation of immunotherapy into the treatment of neuroblastoma – single center experience with the administration of dinutuximab and management of its adverse effects

Achbergerová M., Hederová S., Mikesková M., Husáková K., Hrašková A., Kolenová A.

Klinika detskej hematológie a onkológie LFUK a NÚDCH, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Neuroblastóm je najčastejší solidný extrakraniálny nádor detského veku s extrémne heterogénnym biologickým a klinickým správaním. Napriek pokrokom v liečbe je dlhodobá prognóza pacientov s vysokorizikovým neuroblastómom a s relapsom ochorenia nepriaznivá. Potenciál zlepšiť ju prináša implementácia imunoterapie do liečebných protokolov. Dinutuximab, chimerická monoklonálna protilátka, vedie k apoptóze nádorových buniek prostredníctvom väzby na GD2 receptor. Cieľom článku je prezentácia prvých skúseností nášho centra s liečbou dinutuximabom. **Súbor a metódy:** V rokoch 2018–2019 sme podali 7 pacientom 31 cyklov dinutuximabu. Piatim pacientom s vysokorizikovým neuroblastómom bol dinutuximab podávaný v 1. línii, u dvoch pacientov s relapsom ochorenia bol dinutuximab podávaný v rámci 2. línie liečby. Na vyhodnotenie toxicity liečby boli retrospektívne analyzované ošetrovateľské záznamy pacientov počas podávania imunoterapie. **Výsledky:** U dvoch pacientov liečených dinutuximabom v 1. línii pretrvávala po ukončení imunoterapie kompletná remisia, traja pacienti dosiahli parciálnu odpoveď. Obom pacientom s relapsom neuroblastómu bol po ukončení imunoterapie diagnostikovaný druhý relaps a exitovali na progresiu ochorenia. Tolerancia liečby bola u väčšiny pacientov primeraná – u 6 pacientov boli nežiaduce účinky zvládnuté podpornou liečbou. Išlo najmä o prejavy capillary leak syndrómu, bolesti a hypersenzitívne reakcie. U jedného pacienta bola liečba prerušená pre závažnú neurotoxicitu. **Záver:** Dinutuximab má preukázateľný benefit v eradikácii minimálnej reziduálnej choroby pri liečbe neuroblastómu. Imunoterapia je v súčasnosti štandardom prvolíniovej liečby pacientov s vysokorizikovým neuroblastómom. Jej úloha v liečbe pacientov s relapsom ochorenia je predmetom viacerých prebiehajúcich štúdií, rovnako ako aj optimalizácia terapeutických schém v oboch indikáciách. Liečba dinutuximabom je spojená s rizikom rozvoja širokej palety nežiaducich účinkov, preto jeho podávanie patrí do rúk skúseného centra detskej onkológie.

Kľúčové slová

dinutuximab – anti-GD2 – monoklonálna protilátka – neuroblastóm – reziduálna choroba

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Monika Achbergerová
Klinika detskej hematológie
a onkológie LF UK a NÚDCH
Limbová 1
833 40 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: monika.achbergerova@gmail.com

Obdržané/Submitted: 29. 4. 2020

Prijaté/Accepted: 20. 8. 2020

doi: 10.14735/amko2020372

Summary

Background: Neuroblastoma is the most common extracranial solid tumour of childhood with extremely heterogeneous biological and clinical behaviour. Despite advances in its treatment, the long-term prognosis of patients with a high-risk and relapsed neuroblastoma remains poor. The implementation of immunotherapy into the treatment protocols has the potential to improve it. Dinutuximab, a chimeric monoclonal antibody, leads to the apoptosis of tumour cells through binding to the GD2 receptor. The article aim is to present the first experience of our centre with dinutuximab treatment. **Patients and methods:** In 2018–2019, we administered 31 cycles of dinutuximab to seven patients. Five patients with high-risk neuroblastoma received dinutuximab in the first line, in two patients with relapse, dinutuximab was administered in the second line of treatment. To evaluate the toxicity of the treatment, the nursing records of patients during immunotherapy were retrospectively analysed. **Results:** Two patients treated with dinutuximab in the first line are in complete remission, three patients achieved a partial response. Both patients with relapsed neuroblastoma were diagnosed with a second relapse after immunotherapy and died of disease progression. The treatment tolerance was acceptable in most patients – in six patients adverse events were managed with adequate supportive care. These were mainly symptoms of capillary leak syndrome, pain and hypersensitivity reactions. In one patient, the treatment was discontinued due to severe neurotoxicity. **Conclusion:** Dinutuximab has a proven benefit in the eradication of the minimal residual disease in the treatment of neuroblastoma. Immunotherapy is currently the standard for first-line treatment of high-risk neuroblastoma. Its role in the treatment of relapsed neuroblastoma is a subject of several ongoing studies as well as the optimization of therapeutic regimens. Dinutuximab administration is associated with a considerable risk of severe adverse reactions, so the treatment belongs to the hands of an experienced paediatric oncology centre.

Key words

dinutuximab – anti-GD2 – monoclonal antibody – neuroblastoma – residual disease

Úvod

Neuroblastóm je malígný neuroendokrinný nádor vychádzajúci z prekursorových buniek sympatiky. Ide o najčastejší solídny extrakraniálny nádor detského veku, predstavuje 7–10 % detských malignít a je zodpovedný za 15 % úmrtí v detskej onkológii [1]. Je to ochorenie vyskytujúce sa najmä u malých detí – 90 % prípadov je diagnostikovaných pred 5. rokom života. Medián veku v čase diagnózy je 19 mesiacov, celkové rozmedzie veku v čase diagnózy je však široké – od prípadov in utero až po výnimočné prípady diagnostikované u adolescentov a mladých dospelých [2–4]. Z pohľadu biologického a klinického správania je pre neuroblastómy charakteristická extrémna heterogenita – od nádorov, ktoré spontánne vyzrejú či regredujú aj bez akejkoľvek liečby, až po vysoko agresívne nádory rezistentné na intenzívnu multimodálnu liečbu [1]. Stratifikácia pacientov sa riadi medzinárodným stagingovým systémom (International Neuroblastoma Risk Group Staging System – INRGSS), v ktorom sú zohľadňované faktory, ktoré štatisticky signifikantne ovplyvňujú prognózu pacientov: štádium ochorenia, vek v čase diagnózy, histológia a stupeň diferenciácie nádorových buniek, *N-MYC* status, DNA ploidia, štrukturálne chromozomálne aberácie [1,5]. Na základe INRGSS sú pacienti zaradení do nízkeho (low risk – LR), stredného (inter-

mediate risk – IR) alebo vysokého rizika (high risk – HR). Od stratifikácie do rizikovej skupiny sa odvíja intenzita liečby a prognóza pacientov [6,7]. Liečba pacientov s HR neuroblastómom patrí k najagresívnejším a najdlhšie trvajúcim liečebným schémam v rámci detskej onkológie. Vzhľadom na nepriaznivú dlhodobú prognózu HR pacientov aj napriek agresívnej multimodálnej liečbe je snaha výskumu zameraná práve na hľadanie nových terapeutických možností a optimalizáciu liečby v tejto skupine pacientov. Modalitou, ktorá sa ukázala ako efektívna v zlepšení prognózy pacientov s HR neuroblastómom, je imunoterapia. Do štandardného klinického používania sa dostala liečba dinutuximabom, monoklonálnou protilátkou namierenou proti GD-2 receptoru. Táto liečba je indikovaná v udržiavacej fáze liečby v 1. línii u tých pacientov s HR neuroblastómom, ktorí po predchádzajúcej multimodálnej liečbe dosiahli aspoň parciálnu odpoveď [8–10]. Liečba dinutuximabom je spojená s rizikom rozvoja širokej palety nežiaducich účinkov rôzneho stupňa závažnosti a jeho podávanie patrí do rúk skúseného a edukovaného centra detskej onkológie. Cieľom nášho článku je retrospektívna analýza prvých skúsenosti s podávaním dinutuximabu a manažovaním nežiaducich účinkov na Klinike detskej hematológie a onkológie (KDHaO) v Bratislave.

Súbor pacientov

V období rokov 2017–2019 sme na KDHaO v Bratislave diagnostikovali neuroblastóm u 24 pacientov. Kompletnú chirurgickú resekciu bez potreby ďalšej liečby podstúpilo 5 pacientov, 19 pacientov podstúpilo liečbu rôznej intenzity podľa stratifikácie: do nízkeho rizika bolo zaradených 6 pacientov, do stredného rizika 8 pacientov a do vysokého rizika 5 pacientov. Okrem pacientov, ktorí boli diagnostikovaní v našom centre, postúpili časť liečby, vrátane imunoterapie, na KDHaO v Bratislave aj dva pacienti s HR neuroblastómom, ktorí boli iniciálne diagnostikovaní a liečení v Košiciach. V uvedenom období sme diagnostikovali relaps ochorenia u troch pacientov. Liečbu dinutuximabom sme na KDHaO v Bratislave začali podávať v júni roku 2018. Spolu sme v rokoch 2018–2019 podali 7 pacientom 31 cyklov dinutuximabu.

Metodika

Retrospektívna analýza medicínskych a ošetrovateľských záznamov pacientov počas podávania dinutuximabu.

Dinutuximab bol podávaný v dávke 10 mg/m²/deň v kontinuálnej 10-dňovej infúzii, pričom celá liečba u jedného pacienta pozostáva z piatich 28-dňových cyklov. Okrem dinutuximabu bola pacientom podávaná komplexná podporná liečba: hydratácia, profylaktická liečba bolesti (opiátová analgézia, nes-

teroidné analgetiká-antipyretiká, profylaxia neuropatickej bolesti), anti-histaminiká, antiemetická profylaxia. Pacienti boli počas celej liečby intenzívne monitorovaní a pri nekomplikovanom priebehu bola postupne podporná liečba deeskalovaná (redukcia intravenózne hydrácie, analgetík). Dva týždne pred začiatkom imunoterapie, počas nej a dva týždne po jej skončení bolo kontraindikované podávanie kortikosteroidov, imunoglobulínov a inej imunosupresívnej a imunomodulačnej liečby, tieto boli podávané len pri rozvoji závažnej toxicity s cieľom jej zvládnutia.

Výsledky

Dinutuximab v 1. línii liečby

Piatim pacientom (dvom chlapcom a trom dievčatám) s HR neuroblastómom bol dinutuximab podávaný v postkonsolidačnej fáze 1. línie. Priemerný vek pacientov v čase diagnózy bol 2,4 roka (1,1–4,2 roka). Všetci pacienti mali histologicky verifikovaný zle diferencovaný neuroblastóm so štrukturálnymi chromozomálnymi aberáciami, dva pacienti mali amplifikovaný protoonkogén *N-MYC*. V čase diagnózy mali štyri pacienti diseminované ochorenie, u jedného pacienta išlo o lokalizované štádium ochorenia. Pacienti boli liečení podľa protokolu HR-NBL1.5/SIOPEN. Všetci pacienti pred začiatkom imunoterapie absolvovali multimodálnu liečbu: indukčná chemoterapia, ± second look operácia, myeloablatívna chemoterapia s autológnu transplantáciou periférnych kmeňových buniek, rádioterapia na lôžko primárneho tumoru a ďalšie aktívne ložiská. Po uvedenej liečbe boli dva pacienti v kompletnej remisii, traja pacienti dosiahli veľmi dobrú parciálnu odpoveď. Imunoterapiu ukončili s podaním plných dávok štyri pacienti, u jednej pacientky bola liečba prerušená na 3. deň podávania 1. cyklu pre rozvoj závažnej neurotoxicity. Po ukončení imunoterapie u jedného pacienta pretrváva kompletná remisia, traja pacienti dosiahli parciálnu odpoveď a pokračujú ďalších modalitách liečby. Kompletná remisia pretrváva aj u pacientky, u ktorej bola imunoterapia prerušená pre neurotoxicitu (tab. 1).

Tab. 1. Liečba dinutuximabom v 1. línii u pacientov s vysokorizikovým neuroblastómom.

	1.	2.	3.	4.	5.
pohlavie	♂	♂	♀	♀	♀
vek v čase diagnózy (roky)	1,9	1,6	1,1	3,2	4,2
štádium	L2	M	M	M	M
genetika					
amplifikácia <i>N-MYC</i>	+	–	–	–	–
SCA	+	+	+	+	+
dosiahnutá odpoveď pred imunoterapiou	CR	VGPR	VGPR	CR	VGPR
imunoterapia	5 cyklov	5 cyklov	5 cyklov	1 cyklus (prerušený)	5 cyklov
follow-up	CR	PR	PR	CR	PR

CR – kompletná remisia, L2 – lokalizovaný inoperabilný nádor, M – metastatické štádium, PR – čiastočná odpoveď, SCA – štrukturálne chromozomálne aberácie spojené s agresívnym správaním (strata 1p a 11q, zisk 17q), VGPR – veľmi dobrá čiastočná odpoveď, ♂ – chlapec, ♀ – dievča

Tab. 2. Liečba dinutuximabom u pacientov s recidívou neuroblastómu.

	1.	2.
pohlavie	♀	♀
vek v čase diagnózy/recidívy (roky)	3,9/5,1	8,3/9,8
riziková skupina v 1. línii	IR	HR
amplifikácia <i>N-MYC</i>	–	–
štádium pri recidíve	M	L2
liečba v 2. línii pred imunoterapiou	3× ICE, 3× TVD 2× ThMIBG + topotekan + aPBSC podpora HD CHT + aPBSCT	resekcia TU 3× ICE, 3× TVD 2× ThMIBG + topotekan + aPBSC podpora
dosiahnutá odpoveď pred imunoterapiou	CR	CR
imunoterapia	5 cyklov	5 cyklov
follow-up	exitus	exitus

aPBSC – autológne periférne kmeňové bunky, aPBSCT – transplantácia autológnych periférnych kmeňových buniek, CR – kompletná remisia, HD-CHT – vysokodávková chemoterapia, HR – vysoké riziko, ICE – ifosfamid/karboplatina/etoposid, IR – stredné riziko, L2 – lokalizovaný inoperabilný nádor, M – metastatické štádium, MIBG – metajodobenzylguanidín, TVD – topotekan/vinkristín/doxorubicin, ThMIBG – terapeutický MIBG, ♂ – chlapec, ♀ – dievča

Dinutuximab v 2. línii liečby

V rámci liečby 2. línie sme dinutuximab podávali dvom pacientom s histologicky verifikovaným zle diferencovaným

neuroblastómom, s neamplifikovaným *N-MYC*. Pacientka č.1 mala v čase diagnózy 3,9 roka a v prvej línii bola stratifikovaná do stredného rizika a liečená

Tab. 3. Najčastejšie prejavy toxicity dinutuximabu pozorované na Klinike detskej hematológie a onkológie v Bratislave.

		1. cyklus (7x)	2. cyklus (6x)	3.–5. cyklus (18x)
capillary leak syndróm	grade II	4	3	–
	grade III	3	–	–
bolesť	grade I, II	4	3	5
nauzea/vracanie/ anorexia	grade I	3	2	2
	grade II, III	0	1	3
prejavy alergie	grade I, II	3	3	10
nepokoj		3	1	1
neurotoxická		1	–	–
anémia	grade I, II	4	4	14
	grade III, IV	3	–	–
trombocytopenia	grade I, II	2	3	6
	grade III, IV	3	2	–
hepatopatia	grade I, II	7	4	11
	grade III, IV	–	1	1
elevácia CRP		7	4	13
hypoalbuminémia	grade I, II	5	6	16
	grade III, IV	2	–	–

CRP – C-reaktívny proteín

V klinickom obraze sa objavil rýchlo progredujúci cerebelárny syndróm, ktorý bol dôvodom pre okamžité prerušenie cyklu a rozhodnutie ďalej v liečbe dinutuximabom nepokračovať. Po liečbe imunoglobulínmi a kortikoidmi došlo k úplnému odozneniu prejavov neurotoxicity. Z laboratórnych prejavov toxicity sme najčastejšie pozorovali eleváciu markerov zápalu, známky hepatopatie, hypoalbuminémie a pokles parametrov krvného obrazu (tab. 3). Všetci pacienti však boli pred imunoterapiou ako intenzívne predliečení kombináciou liečebných modalít, čo pravdepodobne modifikovalo prejavy toxicity (najmä laboratórne – hepatopatiu, pokles parametrov krvného obrazu). Klinické aj laboratórne prejavy toxicity sa najčastejšie vyskytovali v 1. cykle, s ďalšími cyklami klesal ich výskyt aj závažnosť. U pacientov, u ktorých boli prvé dva podávané cykly bez významnejších komplikácií, sme od 3. cyklu podávali liečbu prostredníctvom elastomerickej pumpy. Vďaka tomu bola u niektorých pacientov možná domáca liečba s dennými kontrolami v nemocnici (obr. 1). Nevyhnutnou podmienkou domácej liečby bola dôsledná edukácia rodičov a zdržiavanie sa na miestach s rýchlou dostupnosťou do nemocnice.

Diskusia

Heterogenita klinického správania neuroblastómu je podmienená stupňom diferenciácie nádorových buniek a prítomnosťou špecifických genetických aberácií asociovaných s agresívnym správaním nádoru, rezistenciou na liečbu a potenciálom rekurencie ochorenia (amplifikácia protoonkogénu *N-MYC*, mutácie v *ALK* géne, štrukturálne aberácie chromozómov 1p, 11q, 17q) [11,12]. Napriek tomu, že sa skúmali viaceré environmentálne faktory ako možné rizikové faktory vzniku neuroblastómu, priama kauzálna súvislosť nebola potvrdená a etiológia neuroblastómu ostáva, ako u väčšiny detských malignít, neznáma [13–15]. Vo väčšine prípadov ide o sporadický výskyt ochorenia, len v približne 1–2 % prípadov majú pacienti pozitívnu rodinnú anamnézu na výskyt neuroblastómu [16]. Klinický obraz neuroblastómu môže byť veľmi pestrý – v závislosti od

podľa protokolu European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma, Study Group 8. V čase recidívy mala 5,1 roka, a mala diagnostikované diseminované štádium ochorenia s metastatickým postihnutím skeletu. Pacientka č. 2 mala v čase diagnózy 8,3 roka, bola stratifikovaná do vysokého rizika a liečená podľa protokolu HR-NBL1.5/SIOPEN. V čase recidívy mala 9,8 roka, recidíva bola loko-regionálna s ložiskom v retroperitoneu. V rámci druholíniovej liečby bolo obom pacientkam podaných 6 cyklov chemoterapie (3x ICE – ifosfamid, karboplatina, etoposid; 3x TVD – topotekan, vinkristín, doxorubicin); následne absolvovali 2 cykly terapeutického metajodobenzylguanidínu s podaním rádiosenzitizéru (topotekan) a podporu autológnyimi periférnymi kmeňovými bunkami. Pacientke č. 1, ktorá bola v prvej línii liečená ako IR, bola podaná myeloablatívna chemoterapia (režim busulfan/melfalan) s autológnou transplantáciou periférnych kmeňových buniek. Pred začiat-

kom imunoterapie boli obe pacientky v kompletnej remisii. Dinutuximab bol podaný v plných dávkach. Pacientka č. 1 bola po ukončení imunoterapie v kompletnej remisii, avšak 9 mesiacov od ukončenia imunoterapie sa potvrdila 2. recidíva základného ochorenia. U pacientky č. 2 sa potvrdila 2. recidíva už pri prešetrení v čase po ukončení imunoterapie. Obe pacientky zomreli na progresiu ochorenia (tab. 2).

Tolerancia liečby

Tolerancia liečby bola u väčšiny našich pacientov primeraná – u 6 pacientov sa vyskytli vedľajšie účinky, ktoré sme zvládli podpornou liečbou (optimalizácia hydratácie, kyslík, posilnenie analgézie, antihistaminiká). U jednej pacientky bola liečba prerušená pre neurotoxicitu. Najčastejšie sme pozorovali prejavy capillary leak syndrómu, hypersenzitívne reakcie a bolesti. Najzávažnejším toxickým účinkom bola neurotoxická, ktorá sa rozvinula v priebehu 1. cyklu liečby.



Obr. 1. Podávanie liečby elastomerickou pumpou (umiestnenou v ruksaku) v domácom prostredí.

Tab. 4. Najčastejšie klinické prejavy neuroblastómu.

CELKOVÉ PRÍZNAKY		febrility, podráždenosť, zvýraznené potenie, únava, neprospievanie, pokles hmotnosti, odmietanie stravy, hypertenzia, sekrečné hnačky, anemický syndróm, syndróm ataxia-opistomyoklonus	
LOKÁLNE PRÍZNAKY	spoločné pre všetky lokality	tuhá nebolestivá rezistencia, nebolestivá lymfadenopatia	
	typické pre konkrétnu lokalitu	retroperitoneum/malá panva	zváženie obvodu brucha/vyklenutie brušnej steny, syndróm kompresie miechy, hydro-nefróza, retencia moču, zápcha, syndróm dolnej dutej žily
		mediastínium/krk	opakované bronchopneumónie, tachypnoe, syndróm hornej dutej žily, syndróm kompresie miechy, Hornerov syndróm, stridor, dysfágia
	metastatické postihnutie	periorbitálna ekchymóza („raccoon eye“), protrúzia bulbu, bolesti kostí, modré podkožné uzlíky („blueberry muffin“), hepatomegália, hmatné skeletálne infiltráty	

lokalít primárneho nádoru a rozsahu ochorenia ho tvorí variabilná kombinácia lokálnych a celkových príznakov (tab. 4) [1,2,17]. V liečbe nízkorizikových pacientov sa uplatňuje najmä resekcia nádoru, príp. observácia s ponechaním nádoru alebo jeho rezidua (nádory s priaznivými biologickými charakteris-

tikami nemajú tendenciu metastázovať). Chemoterapia sa podáva pacientom, u ktorých lokalizácia nádoru spôsobuje závažné komplikácie spôsobené lokalitou alebo veľkosťou nádoru (napr. kompresiu miechy pri intraspinálnom prerastaní nádoru, obštrukciu gastrointestinálneho traktu alebo respiračný

distres pri výraznej hepatomegálii). Liečba pacientov v strednom riziku pozostáva z kombinácie chemoterapie, resekcie nádoru a v niektorých prípadoch aj rádioterapie a biodiferenciačnej liečby 13-cis-retinovou kyselinou [1,6]. Liečba pacientov s vysokorizikovým neuroblastómom je jednou z najagresívnejších

a najdlhších terapeutických schém v detskej onkológii. Pozostáva z intenzívnej indukcie chemoterapiou, konsolidácie myeloablatívnou chemoterapiou s následným prevodom autológnych kmeňových buniek, lokálnej liečby (resekcia, rádioterapia) primárneho ložiska, príp. ďalších ložísk, ktoré po indukcii vykazujú aktivitu, a udržiavacej liečby, ktorej cieľom je eradikovať minimálnu reziduálnu chorobu (biodeferenciačná liečba, imunoterapia) [1,7,18]. Vo všeobecnosti platí, že prognóza sa zhoršuje so stúpajúcim vekom v čase diagnózy (najlepšiu prognózu majú deti diagnostikované v 1. roku života), s prítomnosťou genetických aberácií spojených s agresívnym správaním a pri diseminovanom ochorení. V skupine LR pacientov dosahuje 5-ročné celkové prežítie (overall survival – OS) > 95 %, pri IR je to 90–95 %; pri HR neuroblastóme 5-ročné OS dosahuje len približne 40 % [12,19]. V čase diagnózy spĺňa kritériá na zaradenie do HR približne polovica pacientov [1].

Imunoterapia

Do štandardného klinického používania sa dostala liečba monoklonálnou protilátkou namierenou proti GD-2 receptoru. Ide o membránový disialogangliozid s vysokou expresiou na povrchu neuroblastómových buniek (nachádza sa na povrchu približne 99 % buniek neuroblastómov) a zároveň nízkou expresiou na nenádorových bunkových povrchoch, ktorá je obmedzená na membrány periférnych nervov, melanocyty a neuróny mozočka [8,20]. V roku 1985 popísal N. K. Cheung et al prvé štyri monoklonálne protilátky proti GD-2 receptoru [21,22]. Po publikácii výsledkov potvrdzujúcich benefit anti-GD2 monoklonálnej protilátky v porovnaní so štandardnou liečbou HR neuroblastómov (zlepšenie 2-ročného EFS na 66 ± 5 % zo 46 ± 5 %; $p = 0.01$, a 2-ročného OS na 86 ± 4 % zo 75 ± 5 %; $p = 0.02$), bolo v roku 2015 Úradom pre kontrolu potravín a liekov (Food and Drug Administration – FDA) a Európskou agentúrou pre lieky (European Medicines Agency – EMA) schválené použitie dinutuximabu, humánno-murínnej monoklonálnej protilátky ch14.18 cielenej proti GD-2 receptoru [8,10]. Väzbou na GD2 receptor

dinutuximab potencuje komplementom sprostredkovanú cytotoxicitu (complement-dependent cytotoxicity – CDC) a protilátkami sprostredkovanú bunkami mediovanú cytotoxicitu (antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC), ktoré vedú k apoptóze nádorových buniek [23–25]. Vzhľadom na to, že potenciál stimulovať CDC aj ADCC majú interleukín 2 a faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov (GM-CSF), dinutuximab bol pôvodne schválený na konkomitatné podávanie v tejto kombinácii. Podľa publikovaných výsledkov sa však ukazuje, že táto kombinácia nepriňaša želaný benefit v zlepšení terapeutickú odpovede a prežívania pacientov, naopak, vedie k zvýšenej toxicite, ktorá u časti pacientov vedie až k prerušeniu imunoterapie [26,27]. Okrem pacientov s vysokorizikovým neuroblastómom sú z hľadiska prognózy nepriaznivou skupinou aj pacienti s relapsom ochorenia – 5-ročné OS po prvom relapse je približne 20 %. Prognóza pacientov s relapsom závisí od časového odstupu relapsu od primárnej diagnózy a od štádia v čase diagnózy a relapsu [28–30]. Niektoré štúdie ukazujú, že imunoterapia v kombinácii s inými liečebnými modalitami môže mať priaznivý efekt na prežívanie aj v tejto skupine pacientov [31]. Liečba dinutuximabom je spojená s rizikom rozvoja širokej palety nežiadúcich účinkov rôzneho stupňa závažnosti. Najčastejšie klinicky pozorovateľné vedľajšie účinky sú bolesť (somatická, neuropatická), prejavy capillary leak syndrómu (retencia tekutín, edémy, fluidothorax, dyspnoe, hypotenzia, tachykardia), alergické prejavy (lokalizované, generalizované), gastrointestinálna toxicita (nauzea, vracanie, hnačky), prejavy centrálnej a periférnej neurotoxicity, očné zmeny (poruchy akomodácie, alterácia vízu). Z toxicity pozorovateľnej v laboratórnych parametroch sa môže najčastejšie prejaviť hematologická toxicita (pokles parametrov krvného obrazu), hypoalbuminémia, hepatopatia a elevácia markerov zápalu. Vzhľadom na toto riziko je potrebná komplexná podporná liečba a dôsledný monitoring pacientov. Vo väčšine prípadov sú tieto vedľajšie účinky samolimitujúce a sú zvládnuteľné podpornou liečbou alebo úpravou

podávania dinutuximabu. Pri rozvoji závažného stupňa toxicity je nevyhnutné liečbu ukončiť. Najväčšie riziko výskytu a najvyšší stupeň toxicity býva v prvých cykloch liečby, v ďalších cykloch klesá výskyt aj závažnosť toxicity [3,26,32,33]. Na pracovisku KDHaO sme počas podávania dinutuximabu najčastejšie pozorovali prejavy capillary leak syndrómu, nezávažné lokalizované hypersenzitívne reakcie a bolesti. U väčšiny pacientov boli tieto prejavy zvládnuté podpornou liečbou. Najzávažnejším toxickým prejavom bol rozvoj cerebelárneho syndrómu, ktorý viedol k predčasnému ukončeniu imunoterapie. Laboratórne sme u väčšiny pacientov pozorovali eleváciu markerov zápalu, známky hepatopatie, hypoalbuminémie a pokles parametrov krvného obrazu. Prejavy toxicity boli najčastejšie v prvom cykle, pri ďalších cykloch klesala frekvencia ich výskytu aj závažnosť.

Záver

Dinutuximab má preukázateľný benefit v eradikácii minimálnej reziduálnej choroby pri liečbe neuroblastómu. Imunoterapia je v súčasnosti štandardom prvolíniovej liečby pacientov s vysokorizikovým neuroblastómom. Jej úloha v liečbe pacientov s relapsom ochorenia je predmetom viacerých prebiehajúcich štúdií, rovnako ako aj optimalizácia terapeutických schém v oboch indikáciách [31,34]. Vzhľadom na riziká spojené s podávaním dinutuximabu je potrebné, aby liečba prebiehala v skúsených centrách detskej onkológie s edukovaným personálom pripraveným na zvládanie prípadných nežiaducich účinkov liečby.

Literatúra

- Whittle SB, Smith W, Doherty E et al. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17(4): 369–386. doi: 10.1080/14737140.2017.1285230.
- Sharma R, Mer J, Lion A et al. Clinical presentation, evaluation, and management of neuroblastoma. *Pediatr Rev* 2018; 39(4): 194–203. doi: 10.1542/pir.2017-0087.
- McGinty L, Kolesar J. Dinutuximab for maintenance therapy in pediatric neuroblastoma. *Am J Health Syst Pharm* 2017; 74(8): 563–567. doi: 10.2146/ajhp160228.
- London WB, Boni L, Simon T et al. The role of age in neuroblastoma risk stratification: the German, Italian, and children's oncology group perspectives. *Cancer Lett* 2005; 228(1–2): 257–266. doi: 10.1016/j.canlet.2004.12.054.

5. Cohn SL, Pearson AD, London WB et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* 2008; 27(2): 289–297. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6785.
6. International Study Protocol: European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol: A SIOPEN Study Version 3.0. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01728155>.
7. International Study Protocol: High Risk Neuroblastoma Study 1.5 of SIOP-Europe (SIOPEN). [online]. Available from: https://www.gyermekdaganat.hu/wp-content/uploads/NBL_01_HRNBL1-7-Protocol-R4-randomisation-Juni-2014.pdf.
8. Mora J. Dinutuximab for the treatment of pediatric patients with high risk neuroblastoma. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9(5): 647–653. doi: 10.1586/17512433.2016.1160775.
9. Parsons K, Bernhardt B, Strickland B. Targeted immunotherapy for high-risk neuroblastoma – the role of monoclonal antibodies. *Ann Pharmacother* 2013; 47(2): 210–218. doi: 10.1345/aph.1R353.
10. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363(14): 1324–1334. doi: 10.1056/NEJMoa0911123.
11. Cheung NK, Dyer MA. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(6): 397–411. doi: 10.1038/nrc3526.
12. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16078.
13. Cook MN, Olshan AF, Guess HA et al. Maternal medication use and neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol* 2004; 159(8): 721–731. doi: 10.1093/aje/kwh108.
14. Menegaux F, Olshan AF, Neglia JP et al. Day care, childhood infections, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 2004; 159(9): 843–851. doi: 10.1093/aje/kwh111.
15. McDermott S, Salzberg DC, Anderson AP et al. Systematic Review of chromium and nickel exposure during pregnancy and impact on child outcomes. *J Toxicol Environ Health A* 2015; 78(21–22): 1348–1368. doi: 10.1080/15287394.2015.1090939.
16. Shojaei-Brosseau T, Chompret A, Abel A et al. Genetic epidemiology of neuroblastoma: a study of 426 cases at the Institut Gustave-Roussy in France. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42(1): 99–105. doi: 10.1002/pbc.10381.
17. Papaioannou G, McHugh K. Neuroblastoma in childhood: review and radiological findings. *Cancer Imaging* 2005; 5: 116–127. doi: 10.1102/1470-7330.2005.0104.
18. Berthold F, Boos J, Burdach S et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(9): 649–658. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70291-6.
19. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24(1): 65–86. doi: 10.1016/j.hoc.2009.11.011.
20. Wu ZL, Schwartz E, Seeger R et al. Expression of GD2 ganglioside by untreated primary human neuroblastomas. *Cancer Res* 1986; 46(1): 440–443.
21. Cheung NK, Saarinen U, Neely JE et al. Development of neuroblastoma monoclonal antibodies for potential utilization in diagnosis and therapy. *Prog Clin Biol Res* 1985; 175: 501–505.
22. Cheung NK, Saarinen U, Neely JE et al. Monoclonal antibodies to a glycolipid antigen on human neuroblastoma cells. *Cancer Res* 1985; 45(6): 2642–2649.
23. Hoy SM. Dinutuximab: A review in high-risk neuroblastoma. *Target Oncol* 2016; 11(2): 247–253. doi: 10.1007/s11523-016-0420-2.
24. Barker E, Mueller BM, Handgretinger R et al. Effect of a chimeric anti-ganglioside GD2 antibody on cell-mediated lysis of human neuroblastoma cells. *Cancer Res* 1991; 51(1): 144–149.
25. SPC EMA: Unituxin 3.5 mg/mL concentrate for solution for infusion. EU Summary of product characteristics. [online]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/>.
26. Ladenstein R, Potschger U, Valteau-Couanet D et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(12): 1617–1629. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30578-3.
27. Matthay KK. Interleukin 2 plus anti-GD2 immunotherapy: helpful or harmful? *Lancet Oncol* 2018; 19(12): 1549–1551. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30627-2.
28. London WB, Castel V, Monclair TW et al. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *J Clin Oncol* 2011; 29(24): 3286–3292. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3392.
29. Lau L, Tai D, Weitzman S et al. Factors influencing survival in children with recurrent neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26(4): 227–232. doi: 10.1097/00043426-200404000-00003.
30. Garaventa A, Parodi S, De Bernardi B et al. Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. *Eur J Cancer* 2009; 45(16): 2835–2842. doi: 10.1016/j.ejca.2009.06.010.
31. Mody R, Naranjo A, Van Ryn C et al. Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 18(7): 946–957. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30355-8.
32. Bartholomew J, Washington T, Bergeron S et al. Dinutuximab: A novel immunotherapy in the treatment of pediatric patients with high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Oncol Nurs* 2017; 34(1): 5–12. doi: 10.1177/1043454216659448.
33. Greenwood KL, Foster JH. The safety of dinutuximab for the treatment of pediatric patients with high-risk neuroblastoma. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17(12): 1257–1262. doi: 10.1080/14740338.2018.1549221.
34. Keyel ME, Reynolds CP. Spotlight on dinutuximab in the treatment of high-risk neuroblastoma: development and place in therapy. *Biologics* 2019; 13: 1–12. doi: 10.2147/BTT.S114530.

LUTATHERA

Lutetii (¹⁷⁷Lu) oxodotreotidum

Terapie radioligandem pro pacienty s progresivními GEP-NET.

▼ LUTATHERA® se indikuje k léčbě neresekovatelných nebo metastázujících, progresivních a dobře diferencovaných (G1 a G2) gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NET), pozitivních na somatostatinový receptor, u dospělých.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU LUTATHERA 370 MBq/ml, infuzní roztok

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakýkoliv podezření na nežádoucí účinky.

Důležité upozornění: před předepisováním si přečtěte schválené SmPC v ČR.

Popis: jeden ml roztoku obsahuje ke dni a hodině kalibrace 370 MBq Lutetii (¹⁷⁷Lu) oxodotreotidum.

Indikace: přípravek Lutathera se indikuje k léčbě neresekovatelných nebo metastázujících, progresivních a dobře diferencovaných (G1 a G2) gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NET), pozitivních na somatostatinový receptor, u dospělých.

Dávkování a způsob podání:

Dospělí: • Doporučený léčebný režim přípravkem Lutathera u dospělých se skládá ze 4 infuzí po 7,4 GBq. • K zajištění ochrany ledvin je nutno intravenózně podávat roztok aminokyselin po dobu 4 hodin. Infuzi roztoku aminokyselin je třeba zahájit 30 minut před započtením infuze přípravku Lutathera. • Antiemetika by měla být podávána před roztokem aminokyselin.

Specifické skupiny pacientů: • **Porucha funkce ledvin:** u pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky clearance kreatininu (CrCl) ≥ 30 ml/min. Pacienti s CrCl < 30 ml/min by neměli být léčeni přípravkem Lutathera. • **Porucha funkce jater:** mírná nebo střední: úprava dávky není nutná. Těžká: pečlivě posouzení přínosu/rizik. • **Geriatricie** (≥ 65 let): není nutná úprava dávky. • **Pediatricie** (< 18 let): bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny.

Kontraindikace: • těhotenství nebo podezření na těhotenství anebo pokud těhotenství nebylo vyloučeno.

Varování a bezpečnostní opatření: • **Radiční expozice:** podání tohoto přípravku u většiny pacientů pravděpodobně způsobí ozaření poměrně vysokou dávkou. Dlouhodobá kumulativní radiční expozice může být spojena se zvýšeným rizikem vzniku rakoviny. Radiční expozice by měla být minimalizována. Pacienti by měli být v minimálním kontaktu se zdravotnickým personálem, a spolubydlyci v domácnosti nejméně 7 dnů po léčbě. • **Hematologická toxicita:** hematologické hodnocení pacientů musí být provedeno před podáním každé dávky. Zahájení léčby u pacientů s těžce narušenou hematologickou funkcí se nedoporučuje. • **Sekundární myelodysplastický syndrom (MDS) a leukémie:** MDS s pozdním nástupem a akutní leukémie byly hlášeny po léčbě přípravkem Lutathera. • **Renální toxicita:** renální dysfunkce se může objevit během a po léčbě přípravkem Lutathera. Případy byly hlášeny po několika letech léčby. Je doporučeno současné podávání roztoku aminokyselin ke snížení radiční expozice ledvin. Léčba Lutatherou u pacientů s hodnotou CrCl < 30 ml/min se nedoporučuje. Častější sledování renálních funkcí je doporučeno u pacientů s poškozením ledvin s CrCl ≥ 30 ml/min. Pro pacienty s CrCl < 30 ml/min, by mělo být bráno v potaz také zvýšené riziko přechodné hyperkalcémie způsobené roztokem aminokyselin. • **Hepatobiliární toxicita:** léčba přípravkem Lutathera u pacientů s poškozením jater by měla být prováděna pouze po pečlivém posouzení přínosu/rizik. • **Hormonální krize:** u pacientů by měly být sledovány příznaky hormonální krize způsobené uvolněním bioaktivních látek (pravděpodobně v důsledku rozpadu nádoru). Analogy somatostatinu, tekutiny, kortikosteroidy a elektrolyty by měly být podávány dle indikací. V některých případech by se měla zvážit hospitalizace pacientů přes noc (např. pacienti se špatnou farmakologickou kontrolou symptomů).

Varování a bezpečnostní opatření týkající se ochranného renálního roztoku aminokyselin: • **Hyperkalcémie:** hladiny draslíku v séru musí být testovány před každou léčbou roztokem aminokyselin. U pacientů s hyperkalcémií v anamnéze by mělo být souběžné podávání léčivých přípravků upraveno odpovídajícím způsobem před zahájením léčby infuzí. Před podáním infuze aminokyselin se doporučuje monitorování hyperkalcémie. Pacient by měl být pečlivě sledován na příznaky hyperkalcémie. EKG by mělo být provedeno před propuštěním pacienta.

• Selhání srdce: u pacientů s několikaletým srdečním selháním by měla být věnována pozornost podání argininu a lysinu. U těchto pacientů by měla léčba začít pouze po pečlivém posouzení přínosu/rizik. • **Metabolická acidóza:** Metabolická acidóza byla pozorována po podání komplexního roztoku aminokyselin podávaném jako součásti protokolu totální parenterální výživy (TPN).

• **Fertilita, těhotenství a kojení:** • **Těhotenství:** Lutathera je radiofarmakum, proto může způsobit poškození plodu. • **Kojení:** ženy podléhající léčbě přípravkem Lutathera by neměly kojit. Pokud je léčba přípravkem Lutathera zahájena během kojení, kojení by mělo být přerušeno. • **Fertilita:** • **Ženy schopné otěhotnět:** Pokud je plánováno podání radiofarmak ženě schopné otěhotnět, je nutné zjistit, zda není těhotná. Každou ženu, u které se nedostavila menstruace, je třeba považovat za těhotnou, pokud se neprokáže opak.

• **Antikoncepce:** během léčby přípravkem Lutathera a nejméně 6 měsíců po skončení léčby je nutno přijímat vhodná opatření k zabránění těhotenství. Tato zásada se týká pacientů obou pohlaví. Muži s partnerkami s reprodukčním potenciálem by měli používat efektivní antikoncepci během a 4 měsíce po poslední dávce Lutathera. • **Neplodnost:** Přípravek Lutathera způsobuje radičně absorbovanou dávku pro varlata a vaječníky, kde po radioterapii lze očekávat dočasnou nebo trvalou neplodnost.

Nežádoucí účinky léků:

Velmi časté (≥ 10%): trombocytopenie, lymfopenie, anémie, pancytopenie, snížená chuť k jídlu, nauzea, zvracení, únava.

Časté (≥ 1 až < 10%): refrakterní cytopenie s vícenásobnou dysplázií (myelodysplastický syndrom), leukopenie, neutropenie, sekundární hypothyreóza, hyperglykémie, dehydratace, hypomagnezémie, hyponatrémie, poruchy spánku, závrat, dysgezie, bolesti hlavy, letargie, synkopa, prodloužený QT interval na EKG, hypertenze, zarudnutí, nával horka, hypotenze, dyspnoe, bráništní distenze břicha, průjem, bolest břicha, zácpa, bolest horní poloviny břicha, dyspepsie, gastritida, hyperbilirubinémie, alopecie, muskuloskeletální bolest, svalové spazmy, akutní poškození ledvin, hematurie, renální selhání, proteinurie, reakce v místě injekce, periferní edém, bolest v místě podání, zimnice, onemocnění podobné chřipce, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina GGT, AST, ALP v krvi, transfuze.

Méně časté (≥ 0,1 až < 1%): zánět spojivek, infekce dýchacích cest, zánět močového měchýře, zápal plic, herpes zoster, herpes zoster ophthalmicus, chřipka, stafylokoková infekce, streptokoková bakteriemie, akutní myeloidní leukémie, akutní leukémie, chronická myelomonocytární leukémie, refrakterní cytopenie s jednonásobnou dysplázií, nefrogenní anémie, selhání kostní dřeně, trombocytopenická purpura, hypersenzitivita, hypothyreóza, diabetes mellitus, karcinoidní krize, hyperparathyreóza, hypoglykémie, hypernatrémie, hypofosfatémie, syndrom nádorového rozpadu, hyperkalcémie, hypokalcémie, hyponatremie, metabolická acidóza, úzkost, halucinace, dezorientace, mravenčení, encefalopatie jater, parestézie, parosmie, somnolence, komprese míchy, poruchy oka, vertigo, fibrilace síní, palpitace, infarkt myokardu, angina pectoris, kardiogenní šok, vazodilatace, studené periferní části těla, bledost, ortostatická hypotenze, zánět žil, bolest v ústech a hltanu, pleurální výpotek, zvýšené vylučování hlenu, pocit dušení, suchá ústa, nadýmání, ascites, gastrointestinální bolest, stomatitida, hematocemie, břišní diskomfort, střevní obstrukce, kolitida, akutní pankreatitida, rektální krvácení, meléna, bolest dolní poloviny břicha, hemateméza, hemoragický ascites, ileus, snížené pankreatické enzymy, poškození jater, cholestáza, jaterní kongesce, jaterní selhání, vyrážka, suchá kůže, otok obličej, hyperhidróza, generalizované pruritus, leukocyturie, močová inkontinence, snížená glomerulární filtrace snížená, porucha ledvin, akutní prerennální selhání, porucha funkce ledvin, rezistence v místě vpichu, hrudní diskomfort, bolesti na hrudi, pyrexie, malátnost, bolest, úmrtí, abnormální pocity, snížení hladiny draslíku v krvi, zvýšení hladiny močovin v krvi, zvýšené hodnoty glykovaného hemoglobinu, snížený hematokrit, bílkovina v moči, snížená tělesná hmotnost, zvýšení hladiny kreatinofosfokinázy v krvi, zvýšení hladiny laktát dehydrogenázy v krvi, katecholamin v krvi, zvýšení hladiny c-reaktivního proteinu, zlomenina klíční kosti, drenáž břišní dutiny, dialýza, zavedení žaludeční sondy, zavedení stentu, drenáž abscesu, odběr kostní dřeně, polypektomie, tělesné postižení.

Interakce: vyhněte se podávání dlouhodobě působících analogů somatostatinu po dobu nejméně 4 týdnů před aplikací přípravku Lutathera. V případě potřeby mohou být pacienti léčeni krátce působícími analogy somatostatinu do 24 hodin před podáním přípravku Lutathera. • Během léčby přípravkem Lutathera by se neměly podávat vysoké dávky glukokortikosteroidů. U pacientů s chronickým užíváním glukokortikosteroidů v anamnéze je potřeba pečlivě ověřit dostatečnou expresi somatostatinových receptorů.

Balení a ceny: Specifické pro každou zemi.

Právní klasifikace: Specifické pro každou zemi.

Držitel rozhodnutí o registraci: Advanced Accelerator Applications, 20 rue Diesel, 01630 Saint Genis Pouilly, France

Registrační číslo: EU/1/17/1226/001

Klasifikace pro výdej: Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Datum revize textu: červenec 2020

Nežádoucí účinky by měly být oznámeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků:
Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10.
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

Místní zastoupení

M.G.P. spol. s r.o., Květková 1575, 760 01 Zlín, Česká republika
tel.: +420 577 212 140, mgp@mgp.cz



Skvamocelulárny karcinóm hrubého čreva – kazuistika

Squamous cell carcinoma of the colon – a case report

Jurišová S.¹, De Angelis V.¹, Makovník M.², Hlavčák P.³, Janega P.⁴, Macák D.⁵, Chovanec M.¹, Rejlek K.¹, Pindak D.⁶, Mardiak J.¹, Mego M.¹

¹ II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava, Slovenská republika

² Rádiologické oddelenie, NOÚ, Bratislava, Slovenská republika

³ Histopatológia, a. s., Bratislava, Slovenská republika

⁴ Ústav patologickej anatómie, LF UK, Bratislava, Slovenská republika

⁵ Oddelenie patologickej anatómie, NOÚ, Bratislava, Slovenská republika

⁶ Klinika chirurgickej onkológie SZU a NOÚ, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Primárne skvamocelulárne karcinómy (SCC) hrubého čreva sú extrémne zriedkavé a vyskytujú sa prevažne v piatej dekáde života, s miernou prevahou u mužov. Najčastejšími anatomickými miestami výskytu sú konečník a proximálne hrubé črevo. Klinické znaky a bežné diagnostické metódy nedokážu úplne jednoznačne odlíšiť SCC od adenokarcinómu. **Metódy:** V tejto kazuistike prezentujeme prípad 68-ročného pacienta s SCC céka a colon ascendens, ktorý bol liečený resekciou a systémovou liečbou na báze gemcitabínu a cisplatiny. **Prípady:** Pacient vo veku 68 rokov podstúpil pravostrannú hemikolektómiu pre karcinóm céka a colon ascendens, histologicky išlo o nízko diferencovaný epidermoidný karcinóm, grade 3 s iniciálnym štádiom pT4aN1aM0. Pre lokálnu recidivu v mieste resekcie so suspektnou infiltráciou priamych a šikmých brušných svalov bol liečený systémovou liečbou na báze gemcitabínu a cisplatiny s dosiahnutím parciálnej remisie. Následne bolo postchemoterapeutické reziduum radikálne odstránené, s dosiahnutím kompletnej remisie ochorenia, ktorá pretrvávala 10 mesiacov od operačného výkonu. **Záver:** Prípady zdôrazňujú potrebu multidisciplinárneho prístupu v liečbe tohto raritného ochorenia. Včasný chirurgický výkon zohráva kľúčovú úlohu. Aj keď štandardný chemoterapeutický režim nie je presne definovaný, použitie kombinácie cisplatiny a gemcitabínu viedlo u nášho pacienta k parciálnej remisii, ktorá následne umožnila radikálnu resekciu recidivy a následne dosiahnutie kompletnej remisie ochorenia.

Kľúčové slová

skvamocelulárny karcinóm – kolorektálny – systémová liečba

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Michal Mego, PhD.

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ

Špitálska 24

813 72 Bratislava

Slovenská republika

e-mail: misomego@gmail.com

Obdržané/Submitted: 29. 3. 2020

Prijaté/Accepted: 20. 5. 2020

doi: 10.14735/amko2020380

Summary

Background: Primary squamous cell carcinomas (SCC) of the colon are extremely rare and occur predominantly in the fifth decade of life, with a slight prevalence in men. The most common anatomical sites are the rectum and the proximal colon. Clinical signs and common diagnostic methods cannot clearly distinguish SCC from adenocarcinoma. **Methods:** In this case report, we present a case of a 68-year-old patient with SCC of the cecum and colon ascendens, who was treated with resection and systemic gemcitabine- and cisplatin-based chemotherapy. **Results:** A 68-year-old patient underwent right-sided hemicolectomy for cecal and colon ascendens tumor, histologically poorly differentiated epidermoid carcinoma, grade 3 with an initial stage of pT4aN1aM0. Due to local recurrence at the resection site with suspected infiltration of straight and oblique abdominal muscles, he was treated with systemic gemcitabine and cisplatin based chemotherapy with partial remission. Subsequently, the postchemotherapeutic residual tumor was radically resected, achieving complete remission of the disease, which persists for 10 months after the surgery. **Conclusion:** The case emphasizes the need for a multidisciplinary treatment approach of this rare disease. Early surgery plays a key role. Although the standard chemotherapy regimen is not well defined, the use of a combination of cisplatin and gemcitabine resulted in partial remission in our patient, which in turn allowed a radical resection of the relapse and subsequently achieved complete remission of the disease.

Key words

squamous cell carcinoma – colorectal – systemic treatment

Úvod

Kolorektálny karcinóm (CRC) je treťou najčastejšou malignitou u mužov a druhou najčastejšou u žien. Ročne je celosvetovo diagnostikovaných 1,8 mil. nových prípadov. Podľa údajov Svetovej zdravotníckej organizácie v roku 2018 zomrelo na diagnózu CRC 861 000 pacientov [1].

Skvamocelulárny (SCC) karcinóm predstavuje minoritnú časť nádorov čreva. V literatúre je opísaných menej ako 100 prípadov [2]. Kvôli svojim klinicko-patologickým vlastnostiam je tento typ nádoru v porovnaní s adenokarcinómom agresívnejší, má horšiu prognózu a vyžaduje agresívnejší liečebný prístup. Použitím modifikovaných Dukesových kritérií pre štádium kolorektálneho karcinómu, aplikovateľných prevažne pre adenokarcinómy je 5-ročné prežítie v štádiu B 56 %, v štádiu C 15 % a v štádiu D 5 % [6,7]. V dôsledku zriedkavého výskytu SCC hrubého čreva ostávajú klinické prejavy, liečba a prognóza zle definované.

V tejto kazuistike prezentujeme prípad 68-ročného pacienta s SCC céka a colon ascendens, ktorý bol liečený resekciou a systémovou liečbou na báze gemcitabínu a cisplatiny.

Prípad

Pacient vo veku 68 rokov podstúpil v auguste 2018 pravostrannú hemikolektómiu pre karcinóm céka a colon ascendens pT4aN1aM0; z 19 vyšetrených regionálnych lymfatických uzlín (LU) bola jedna postihnutá metastázou. His-

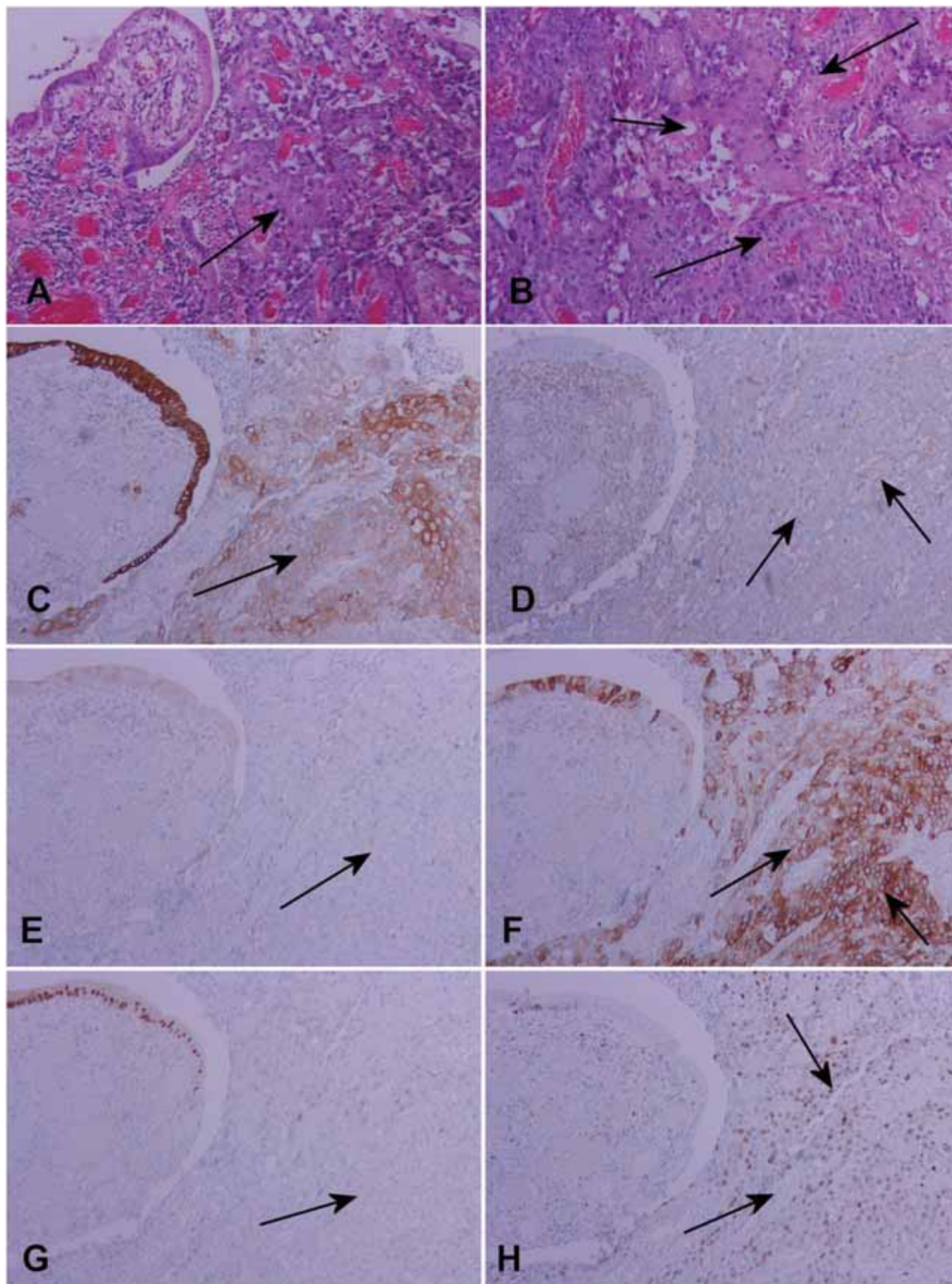
tologicky sa jednalo o extenzívny nízko diferencovaný epidermoidný karcinóm, grade 3 (obr. 1), so zachovanou reaktivitou tzv. mismatch repair (MMR) proteínov a neprítomnosťou expresie tyroidného transkripčného faktoru 1 (TTF-1), kinázou anaplastického lymfomu (ALK) a ROS proteínu, zatiaľ čo expresia ligandu membránového proteínu programovanej bunkovej smrti 1 (programmed-death ligand 1 – PD-L1) bola 50 %.

Pooperačné vyšetrenie počítačovou tomografiou (CT) v septembri 2018 zobrazilo v oblasti pravého hypogastria laterokaudálne pod oblasťou anastomózy laločnaté ložisko veľkosti 48 × 27 × 44 mm (obr. 2A). Ložisko v kraniálnej časti naliehalo na založený klip, stav bol hodnotený ako lokálna recidíva v mieste resekcie. Bola prítomná suspektná infiltrácia priamych a šikmých brušných svalov. Kaudálne od neho parailicky boli prítomné pruhovité štruktúry veľkosti do 22 × 5 mm, možné reaktívne LU, príp. ložiská karcinomatózy. Podobné štruktúry (do 15 × 8 mm) boli popísané aj ventrálne od a. iliaca communis. V septembri 2019 bola zahájená systémová liečba v schéme gemcitabín a cisplatina. Gemcitabín bol podávaný v dávke 1 000 mg/m² v deň 1 a deň 8, cisplatina v dávke 70 mg/m² v deň 1. V čase zahájenia systémovej liečby pacient nemal žiadne klinické ťažkosti, v laboratórnych parametroch bola zaznamenaná mierne zvýšená aktivita obštrukčných hepatálnych enzýmov, onkomarkery CEA a Ca 19.9 boli v norme. Pacient podstúpil 6 cyklov uvedenej

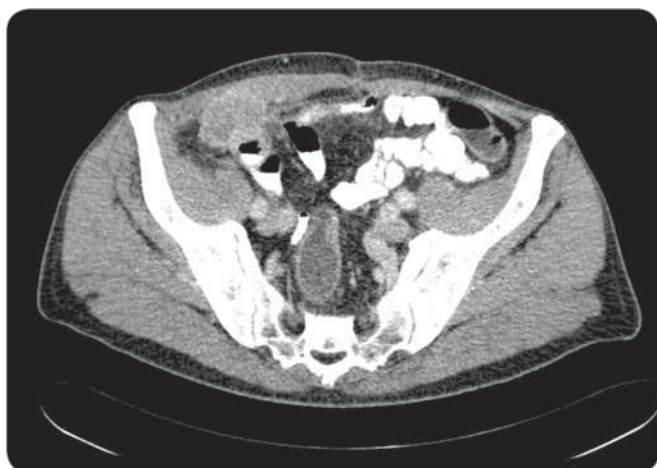
liečby v 100% dávkach, bez nutnosti redukcie ako i príznakov závažnej toxicity. CT vyšetrenie po skončení liečby ukázalo efekt parciálnej remisie (obr. 2B). Pred plánovaným chirurgickým výkonom bolo realizované vyšetrenie pozitronovou emisnou tomografiou (PET/CT) s nálezom hypermetabolického ložiska v pravom hypogastriu medzi kľúčkou ilea a brušnou stenou. V apríli 2019 podstúpil laparotómiu, počas ktorej bolo kompletne resekované ložisko v oblasti ilea veľkosti do 3 cm. K ložisku bol fixovaný aj koniec slepej kľúčky ilea, bola realizovaná ileotransverzoanastomóza „side-to-side“. Histologicky nález potvrdil recidívu nerohovatejúceho SCC s parciálnou exulceráciou sliznice tenkého čreva. V okolí, v mäkkom tkanive boli prítomné obrovskobunkové granulomatózne reparatívne zmeny. Resekčné okraje boli voľné. Následne bol pacient zaradený do sledovania, u pacienta pretrváva remisia 10 mesiacov od operačného výkonu.

Diskusia

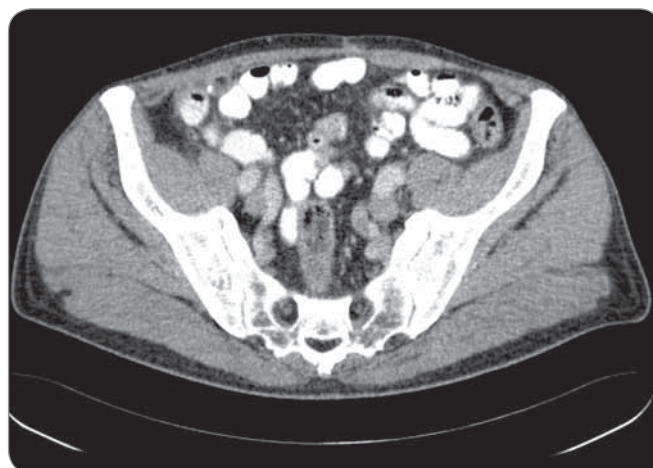
SCC sa môžu vyskytnúť v oblasti celého kolorekta, avšak najčastejším miestom výskytu je rektum (93,4 %), nasleduje pravé kolon (3,4 %) [2]. SCC čreva je extrémne nezvyčajný a na rozdiel od SCC pažeráka či análneho kanála sa vie iba málo o jeho etiológii, prognóze a optimálnej liečbe. Vyskytuje sa medzi 53.–60. rokom života, častejšie u mužov [4]. Rizikové faktory, ktoré súvisia so vznikom SCC kolorekta, nie sú presne identifikované. Najsilnejšie spo-



Obr. 1. Histologicky sa preukázal nízko diferencovaný epidermoidný karcinóm (A, B), grade 3. Nádor vykazoval imunoprofil: anti-body AE 1/3 + (C) , vimentín slabo + (D), cytokeratín CK 7 – (E) , CK 20 + (F), CDX2 – (G), proliferačný index Ki67 + 90 % (H), HE, IHC-Px, 200x.



Obr. 2A. Laločnaté, postkontrastne sa sýtiace ložisko.



Obr. 2B. Efekt parciálnej remisie zobrazujúcej sa ako hypodenzné reziduum v blízkosti kľipu.

jenie, ktoré sa v literatúre popisuje, je asociácia s proktitídou, zvyčajne sekundárne, po ulceróznej kolitíde [2,3,5]. Boli popísané aj prípady, kedy ochorenie vzniklo v teréne aktívnej Crohnovej choroby rekta a v prípade chronického prolapsu. V niektorých prípadoch bola aj predchádzajúca aplikácia rádioterapie na oblasť malej panvy. V dôsledku silnej asociácie medzi infekciou human papilloma vírusom (HPV) a vznikom SCC análneho kanála, sa niekoľko klinických štúdií zapodievalo úlohou HPV infekcie v rektálnom SCC [8–10]. Vzhľadom na obmedzené dôkazy nie je infekcia HPV jednoznačne potvrdená ako rizikový faktor pre vznik SCC [11,12]. Predpokladá sa, že je asociovaný s chronickým zápalom a infekciou. Občas môže byť ich vznik spojený s fistulou gastrointestinálneho traktu, lemovanou skvamóznou sliznicou.

Patogenéza SCC nie je dobre známa. Predpokladá sa, že pluripotentné kmeňové bunky s viacsmerovou diferenciáciou sa vyvinú na SCC po poškodení slizníc. Ďalšia teória zdôrazňuje, že neutrálne bazálne bunky majú potenciál pre skvamóznou diferenciáciu po poškodení epitelu. Predpokladá sa, že infekcia HPV, ktorá sa spája s SCC pažeráka, môže súvisieť aj s patogenézou SCC hrubého čreva.

V dôsledku nízkej incidencie tohto ochorenia nie je optimálna liečba presne stanovená. Vo všeobecnosti môžeme povedať, že vychádza z liečby adenokarcinómov. Dominantné postavenie má

chirurgický výkon s chemoterapiou a rádioterapiou. Optimálna kombinácia liečby a harmonogram chemorádioterapie pri lokálnom, ako aj metastatickom ochorení nie je známy. Účinnosť preukázali viaceré chemoterapeutiká ako 5-fluorouracil (5-FU), mitomicín C, kapecitabín, cisplatina a oxalipaltina. Aj keď niekoľko prípadov naznačuje, že popri chirurgickom zákroku môže mať vo väčšine prípadov pozitívnu úlohu chemoterapia, v dôsledku zriedkavosti tohto ochorenia chýba dostatok údajov.

Najdôležitejším prognostickým faktorom je štádium ochorenia [13,14]. Copur et al preukázali priaznivú odpoveď na kombináciu paliatívnej chemoterapie s 5-FU, cisplatinou a etopozidom v pokročilom štádiu ochorenia [13]. Juturi et al použili kombináciu 5-FU, cisplatiny a kalcium leukovorínu ako kombinovanú liečbu v metastatickom štádiu SCC hrubého čreva [8]. V oboch prípadoch pacienti dostávali 6 cyklov kombinovanej liečby. V roku 2017 Abdelhai et al publikovali dva prípady SCC v oblasti colon ascendens. V prvom prípade sa jednalo o 27-ročnú pacientku s lokálnym ochorením. Tri a pol roka po chirurgickom výkone je v kompletnej remisii, bez aplikácie chemoterapie alebo rádioterapie. V druhom prípade 44-ročný muž, diagnostikovaný v IV. klinickom štádiu zomrel 6 mesiacov od stanovenia diagnózy. Okrem chirurgickej liečby podstúpil liečbu rádioterapiou a chemoterapiu na báze kapecitabínu a paklitaxelu, neskôr oxaliplatiny a 5-FU, všetko

s efektom progresie ochorenia. Obidvaja títo pacienti boli mladší ako je uvádzaný priemerný vek 53–60 rokov [15]. Shufen et al v roku 2017 tiež publikovali kazuistiku 58-ročného muža s lokálne pokročilým SCC colon ascendens. V liečbe použili kombinovaný režim na báze gemcitabínu, oxaliplatiny a kapecitabínu. Pacient dosiahol 10-mesačného prežitia bez progresie [16]. V roku 1996 Petrelli et al popísali prípad 5 mužov a 2 žien s adenoskvamóznym kolorektálnym karcinómom. Chemoterapia bola použitá v adjuvantnej intencii alebo u pacientov s lokálnou alebo vzdialenou recidívou. Medián celkového prežívania bol 23 mesiacov. Medzi znaky, ktoré predpovedali zlú prognózu, patrili pravostranné lézie, ulcerované alebo prstencové karcinómy, pozitivita LU, grading 3–4 a metastatické štádium [17].

Záver

Prípad nášho pacienta zdôrazňuje potrebu multidisciplinárneho prístupu v liečbe tohto raritného ochorenia. Včasný chirurgický výkon zohráva kľúčovú úlohu. I keď štandardný chemoterapeutický režim nie je presne definovaný, použitie kombinácie cisplatiny a gemcitabínu viedlo u nášho pacienta k parciálnej remisii, ktorá následne umožnila radikálnu resekciu recidívy a následnú remisiu ochorenia.

Literatura

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mor-

- tality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Michelassi F, Mishlove LA, Stipa F et al. Squamous-cell carcinoma of the colon. *Dis Colon Rectum* 1988; 31(3): 228–235. doi: 10.1007/BF02552552.
 3. Miyamoto H, Nishioka M, Kurita N et al. Squamous cell carcinoma of the descending colon: report of a case and literature review. *Case Rep Gastroenterol* 2007; 1(1): 77–83. doi: 10.1159/000107470.
 4. Copur S, Ledakis P, Novinski D et al. Squamous cell carcinoma of the colon with an elevated serum squamous cell carcinoma antigen responding to combination chemotherapy. *Clinical Colorectal Cancer* 2001; 1(1): 55–58. doi: 10.3816/CCC.2001.n.006.
 5. Samo S, Sherid M, Liu K et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the sigmoid colon. *ACG Case Rep J* 2015; 2(3): 161. doi: 10.14309/crj.2015.41.
 6. Machairas A, Tsapralis, Samaras VD et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the rectum: a rare entity. *J Med Cases* 2013; 4(8): 535–539. doi: 10.4021/jmc1386e.
 7. Akkoca AN, Yanik S, ZT Ozdemir et al. TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(9): 2828–2835.
 8. Juturi JV, Francis B, Koontz PW et al. Squamous-cell carcinoma of the colon responsive to combination chemotherapy. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(1): 102–109. doi: 10.1007/BF0223519.
 9. Frizelle FA, Hobday KS, Batts KP et al. Adenosquamous and squamous carcinoma of the colon and upper rectum. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(3): 341–346. doi: 10.1007/BF02234730.
 10. Dyson T, Draganov PV. Squamous cell cancer of the rectum. *World J Gastroenterol* 2009; 15(35): 4380–4386. doi: 10.3748/wjg.15.4380.
 11. Audeau A, Han HW, Johnston MJ et al. Does human papilloma virus have a role in squamous cell carcinoma of the colon and upper rectum? *Eur J Surg Oncol (EJSO)* 2002; 28(6): 657–660. doi: 10.1053/ejso.2002.1304.
 12. Paquette C, Mills AM, Stoler MH. Predictive value of cytokeratin 7 immunohistochemistry in cervical low-grade squamous intraepithelial lesion as a marker for risk of progression to a high-grade lesion. *Am J Surg Pathol* 2016; 40(2): 236–243. doi: 10.1097/PAS.0000000000000548.
 13. Copur S, Ledakis P, Novinski D et al. Squamous cell carcinoma of the colon with an elevated serum squamous cell carcinoma antigen responding to combination chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2001; 1(1): 55–58. doi: 10.3816/CCC.2001.n.006.
 14. Rajan R, Baqar A, Menon T. An interesting case of primary squamous cell carcinoma of the colon with synchronous metastatic adenocarcinoma. *Clin Case Rep* 2014; 2(6): 323–325. doi: 10.1002/ccr3.127.
 15. Abdelqader A, Jabaji R, Albugeay M et al. Squamous cell carcinoma of ascending colon: two cases. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2017; 7(1): 53–55. doi: 10.1080/20009666.2017.1309339.
 16. Zhao S, Guo J, Sun L et al. Gemcitabin-based chemotherapy in colon squamous cell carcinoma: A case report end literature review. [online]. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2017.1178>.
 17. Petrelli NJ, Valle AA, Weber TK et al. Adenosquamous carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(11): 1265–1268. doi: 10.1007/BF02055120.



324
genů
MSI + bTMB

NAJDĚTE SVÝM PACIENTŮM LÉČBU ŠITOU NA MÍRU POMOCÍ **TEKUTÉ BIOPSIE**

Komplexní genomové profilování všech solidních nádorů založené na vyšetření tekuté biopsie. FoundationOne® Liquid CDx je **FDA schválená služba tekuté biopsie**, která slouží jako **minimálně invazivní** varianta, **alternativa nebo komplementární služba** k FoundationOne® CDx pro pacienty ve kterémkoliv stádiu onemocnění.*1-3

Zkratky

CDx – doprovodná diagnostika; FDA – US Food and Drug Administration.

* Služba FoundationOne Liquid CDx byla schválena FDA ke dni 28. 8. 2020 zatím pro 311 genů. Ostatní se stále validují, avšak i zbylé geny budou reportovány v evropském závěrečném reportu. Pro aktuální přehled genů schválených FDA navštivte www.foundationmedicine.com/FILCDx.

Reference

1. Data on file: FoundationOne Liquid CDx Technical Specifications, 2020. Dostupné na: www.eifu.online/FMI/190070862. 2. Data on file: Clinical and analytical validation data file for FoundationOne Liquid CDx. 3. FoundationOne Liquid CDx FDA Approval, 2020. Dostupné na: <https://www.foundationmedicine.com/press-releases/445c1f9e-6cbb-488b-84ad-5f133612b721> (Datum přístupu: srpen 2020).

Foundation Medicine® a FoundationOne® jsou registrovanými obchodními značkami Foundation Medicine®, Inc. Roche je licencovaný distributor služeb Foundation Medicine® mimo USA.



The first cancer patient with COVID-19 in Slovakia

Prvý pacient s COVID-19 na Slovensku

¹Slovenský J. ¹, Šálek T. ¹, Pazderová N. ¹, Zomborská E. ¹, Makovník M. ¹, Palacká P. ¹, Horniczka K. ², Stankovič I. ², Pörsök Š. ¹

¹2nd Department of Oncology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovak Republic

²Department of Infectiology and Geographical Medicine, University Hospital, Bratislava, Slovak Republic

Summary

Background: In December 2019 a new strain of coronavirus SARS-CoV-2 has emerged and affected health care worldwide. Patients with cancer and other comorbidities are at increased risk for adverse outcomes in this infection. **Case:** In this case report we present a 75-year-old patient with a localized gastric adenocarcinoma, currently treated by perioperative chemotherapy regimen, who had an rT-PCR proven novel coronavirus SARS-CoV-2 infection. Laboratory and radiologic assessments were performed in order to assess disease severity; however, the findings were not altered in accordance with the findings associated with COVID-19 disease. **Results:** On the first hospital day the patient had a low grade fever with chills. Subsequently a pharmacological therapy with hydroxychloroquine and azithromycin was started. After pharmacologic and symptomatic treatment, the patient was reassessed for SARS-CoV-2, with negative results. At discharge, the patient was ordered a 14-day mandatory quarantine. After 57 days of follow-up, the patient underwent a new rapid antibody test by Acro Biotech inc., which gave negative results for IgM and IgG. **Conclusion:** An infection with SARS-CoV-2 is associated with a more severe disease in patients with comorbidities and cancer; however, this case patient had a mild course of COVID-19 disease. The aim of this case report is to share the information on the clinical course and outcomes of a patient with malignancy. Rapid spreading of information is crucial in the management of COVID-19.

Key words

gastric cancer – SARS-CoV-2 – COVID-19 – chemotherapy – treatment

Súhrn

Východiská: Infekcia novým SARS-CoV-2 predstavuje vysoké riziko pre komorbidných pacientov a pacientov liečiacich sa na onkologické ochorenia. **Prípad:** V tejto kazuistike uvádzame 75-ročného pacienta s lokalizovaným adenokarcinómom žalúdka, ktorý je v súčasnosti liečený perioperačným cytostatickým režimom. Pre kontakt s rodinným členom, ktorý cestoval v tom čase do rizikovej krajiny, bolo realizované rT-PCR, s pozitívnym výsledkom na prítomnosť SARS-CoV-2. Pacientovi boli následne realizované laboratórne a rádiologické vyšetrenia s cieľom posúdiť závažnosť ochorenia, avšak nálezy neboli v súlade s nálezmi spojenými s ochorením COVID-19. **Výsledky:** U pacienta bol priebeh infekcie bez výraznejších komplikácií. Počas hospitalizácie bol zaznamenaný jeden výstup teploty s miernou zimnicou a kašľom. Následne bola zahájená farmakoterapia s použitím hydroxychlorochínu v kombinácii s azitromycínom. Po liečbe došlo k zlepšeniu stavu. Počas desiateho dňa hospitalizácie bol zopakovaný test na prítomnosť RNA vírusu SARS-CoV-2, pričom výsledky boli negatívne. Na detekciu protilátok bol použitý nový test od firmy Acro Biotech inc., ktorého výsledky boli 57 dní po ukončení hospitalizácie tak isto negatívne. Pacient je od vtedy bez ťažkostí v zmysle príznakov ochorenia COVID-19. **Záver:** Aj napriek komorbiditám a aktívnej protinádorovej liečbe bol priebeh ochorenia COVID-19 u prezentovaného pacienta mierny. Rýchla diagnostika a následne liečba tohto ochorenia bola pravdepodobne aj v tomto prípade dôvodom mierneho priebehu ochorenia a je základom dobrého manažmentu pacientov s infekciou SARS-CoV-2.

Key words

gastric cancer – SARS-CoV-2 – COVID-19 – chemotherapy – treatment

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.



MUDr. Ján Slovenský

2nd Department of Oncology
Faculty of Medicine, Comenius
University
Klenová 1
833 10 Bratislava
Slovak Republic

Submitted/Obdržané: 3. 8. 2020

Accepted/Prijaté: 18. 8. 2020

doi: 10.14735/amko2020386

Introduction

Since December 2019, when the first infection with a novel coronavirus (SARS-CoV-2) was described in Wuhan, China, the virus had spread rapidly across all continents and has affected both the medical and economic sectors of the countries. SARS-CoV-2 infection and the subsequent outbreak of COVID-19 disease currently represents a global clinical and economic challenge, therefore a prompt understanding and investigation of this infection is needed to prevent it from further spreading and endangering populations of patients at risk, such as cancer patients and patients with various comorbidities [1].

The aim of this case report is to describe the first case of SARS-CoV-2 infection in a patient with malignancy at the National Cancer Institute (NCI) in Bratislava, Slovakia. This case represents the importance and necessity of close coordination between physicians and public health care authorities, as well as rapid spreading of clinical information relevant to the care of cancer patients with this infection. The antibody test was performed 57 days after the diagnosis of COVID-19, which represents a new testing method for antibody response to SARS-CoV-2 and does not yet represent a standard procedure.

Case report

On 19th March 2020, a 75-year-old male was admitted to the 2nd Department of Oncology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovakia, for continuing his anticancer therapy.

Upon arrival at the department, the patient went through a separation filter and completed a questionnaire on exposures and symptoms targeting COVID-19. Subsequently, he was admitted to the outpatient clinic for further evaluation of admission for continuing his anticancer therapy. He was then examined by his attending physicians, while adhering to the prescribed epidemiological measures from both the physicians and the patient. Subsequently, the patient was oriented to the admission at an inpatient clinic, where he was examined and admitted in accordance with epidemiological measures. During hospitalization, the patient confessed to his roommate that he had been brought to the hospital by his son who works in Austria, where he had been last time a week ago. For this reason, the room on which he stayed was closed and a strict epidemiological regime was introduced. Nasopharyngeal and oropharynx swabs were taken from both the patient and his roommate according to clinical procedures. The results were evaluated by

rRT-PCR (reverse transcription - polymerase chain reaction) next day as positive for SARS-CoV-2 infection. The patient was subsequently transferred to the Department of Infectology and Geographical Medicine, University Hospital in Bratislava for further assessment and treatment. Doctors, nurses, and other health care professionals who came into contact with the patient were tested for SARS-CoV-2 infection 3 days later and the results came back as negative, but the health care professionals were ordered to stay in preventive quarantine for 14 days.

The patient, a 75-year-old male, is currently treated at NCI for gastric adenocarcinoma, T3N0M0, stage II, grade 2 (Fig. 1) and he was admitted for his 2nd cycle of perioperative chemotherapy regimen consisted of modified FOLFOX6 (5-fluorouracil, levofolic, oxaliplatin). Apart of his malignancy, the patient is treated for primary hypertension ESC/ESH 3 (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension), hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia. He is a former smoker for 40 years, before that he smoked approximately 10 cigarettes a day and drinks alcohol approx. every 2 days (beer or liqueur or both).

During hospitalization, the patient did not show any symptoms associated with SARS-CoV-2 infection apart of dry cough, which he said he occasionally had, especially in the morning. The physical examination showed a temperature of 36 °C, blood pressure of 185/73 mm Hg and pulse 55/min. His lung auscultations were clear and heart auscultation showed a moderate systolic murmur. Laboratory test results did not show any discrepancies except a normochromic normocytic anaemia; however, CRP and procalcitonin were not assessed at admission. Subsequently, when transferred to the Department of Infectology and Geographical Medicine, the patient was complaining of chills, cough, and a mild fever of 37.3 °C, while he was normoxic and hemodynamically stable. In his laboratory results the patient had anaemia; inflammatory markers were not elevated, other parameters were within normal range. An antero-posterior chest radiograph (Fig. 2) was

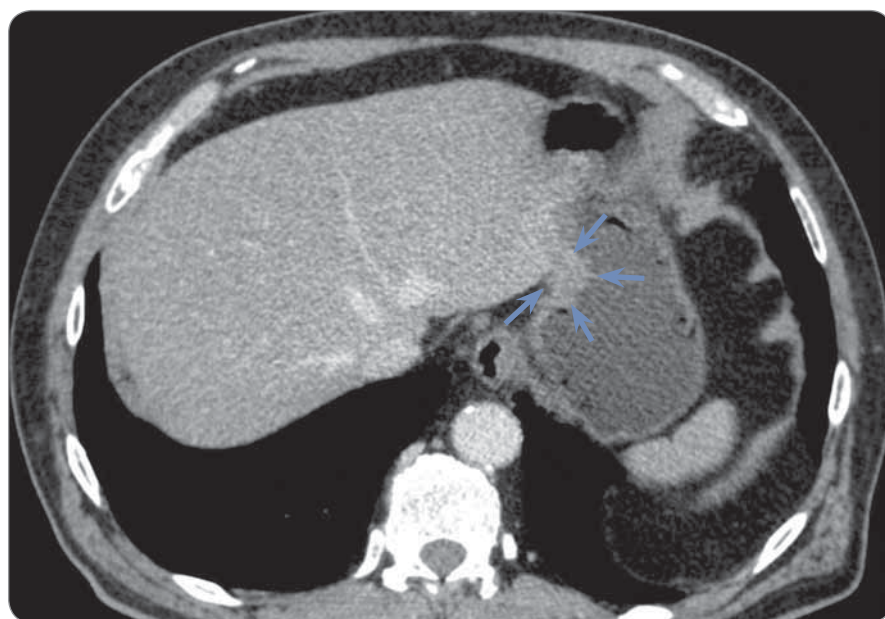


Fig. 1. An axial contrast-enhanced CT image at the level of the abdomen shows tumour of the gastric fundus (blue arrows).

taken on hospital day 1, while the patient was lying, which showed non-specific and slightly increased perihilar vessel markings only, but no other abnormalities. However, due to the recumbent position of the patient, this could be a normal finding. During his hospitalization tonsillar swabs were taken, which showed a massive *Staphylococcus aureus* presence. Also, a complex assessment for respiratory viruses was performed and the patient was tested for the respiratory-syncytial virus (Ag-immunochromatography), influenza virus A and B (Ag-immunochromatography), and adenovirus (Ag-immunochromatography), with negative results. Subsequently, the patient was started on hydroxychloroquine 400 mg twice a day on hospital day 1 and 200 mg twice a day the subsequent days. In addition to hydroxychloroquine the patient has received azithromycin 500 mg once a day on hospital day 1 and 250 mg once a day for 10 days while he was continuing his chronic medication.

His condition was improving and the patient did not have fever or respiratory difficulties since his admission. The patient was hospitalized for 10 days. On a follow-up chest ray, there were no abnormalities and his follow-up SARS-CoV-2 swabs were negative on hospital day 10. The patient was discharged to home care, with mandatory quarantine for 14 days. On follow up on 15th May 2020, he was tested for antibodies with negative results for IgM and IgG, respectively.

Specimen collection

Clinical samples for SARS-CoV-2 testing were taken according to the instructions of the Chief Public Health Officer of the Slovak Republic (2nd update). Nasopharyngeal and oropharyngeal swabs were collected using two cotton swabs. Individual sterile swabs were placed in a common tube containing 2–3 mL of viral delivery medium. The samples were taken on hospital day 1 at NCI, subsequently on hospital day 10 (1st April 2020) at the University Hospital Bratislava. The health care professionals were tested on day 4 after the initial exposure. A new rapid antibody test was performed on 15th May 2020, which uses im-

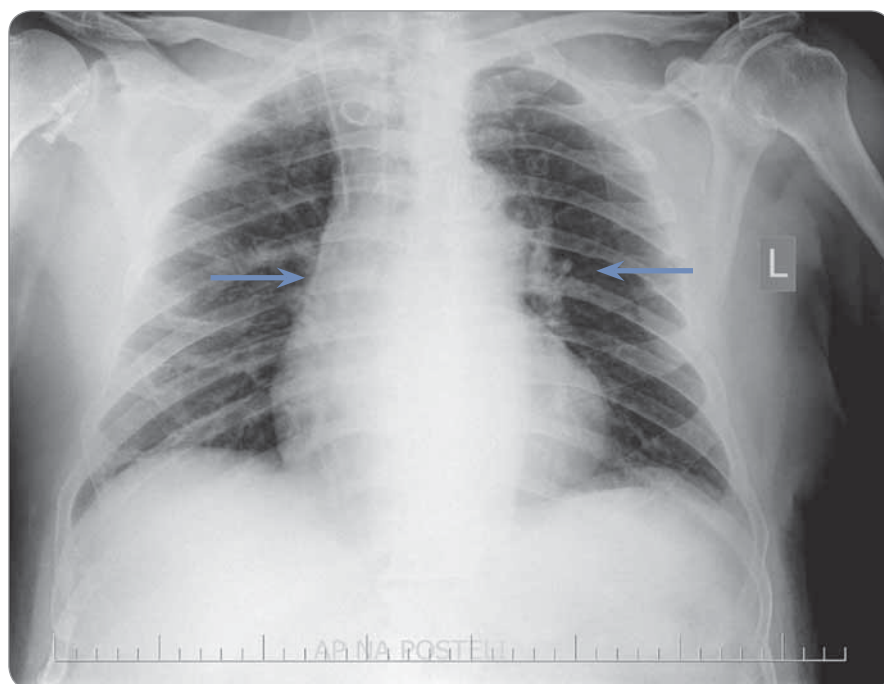


Fig. 2. A chest radiograph in an antero-posterior position with the patient in a recumbent position; non-specific slightly increased perihilar vessel markings (blue arrows) are visible.

munochromatography to measure IgG and IgM, Acro Rapid Test, Acro Biotech inc. (USA) [2].

Discussion

This is the first report of a cancer patient with COVID-19 in Slovakia. This case underlines how subtle the infection can be and shows the necessity for better understanding of its transmission dynamics and full spectrum of clinical symptoms.

A complete SARS-CoV-2 genome sequence was published via community resources on 10th January (Wuhan-Hu-1, GenBank, accession number MN9089473), followed by other genome sequences published on 12th January. Subsequently, viral RNA assays using rRT-PCR were developed. In Slovakia, a protocol published by Corman et al [4] is used. The highest sensitivity was measured for *E gene* (an envelope) with *RdRp gene* (RNA-dependent RNA-polymerase) used for confirmation. Therefore, if *E gene* is present but not confirmed by *RdRp gene* measurement, the results are considered negative.

An increasing amount of data suggests that patients with cancer have an

increased risk for severe outcomes when infected with SARS-CoV-2, especially the patients with lung and hematologic malignancies. One multi-centre prospective study carried out in Wuhan, China, assessed 105 patients with cancer and confirmed COVID-19 and compared them to a control group of 536 of non-cancer patients. The patients with malignancies had higher observed death rate odds ratio (OR) of 2.34 as well as higher rates of ICU admission [5]. A retrospective analysis in the New York City evaluated 5,688 patients of whom 334 had cancer (6%). The patients with cancer had a significantly higher risk for intubation compared to patients without cancer – relative risk (RR) 1.76, although mortality rates did not differ according to the age in cancer patients [6].

This case-report patient with gastric adenocarcinoma had been in a close contact with his son, currently employed in Austria, which had approximately 500 confirmed cases of COVID-19 at the time. Neither his son nor any other family members had any symptoms pointing toward SARS-CoV-2 infection and were tested negative, therefore the source of the infection of our patient

is unknown. The SARS-CoV-2 virus is well known for person-to-person transmission [7–9]; a potential of faecal-oral transmission was also described [10].

At follow-up, the patient was tested for antibodies using an Acro rapid test; however, neither IgG nor IgM antibodies were positive. In a recent study, the antibodies were measured in plasma of 173 patients with SARS-CoV-2; the median seroconversion time for total antibodies (Ab), IgM and IgG were on day 11, 12 and 14, respectively. Higher titres for total Ab were associated with worse clinical prognosis ($P = 0.006$) [11]. One retrospective analysis showed positive IgG antibodies over 48 days [12]. There is still a lack of understanding of the antibody response dynamics for SARS-CoV-2, therefore studies assessing antibody responses with longer follow up are necessary for the understanding of negative results for antibodies of our case patient.

Although this case report showed very subtle symptoms specific for COVID-19 disease, a lack of robust symptoms does not rule out an infection with the novel coronavirus. It was shown that some patients are asymptomatic carriers [13], although exact numbers are still unknown. This patient initially presented with mild cough and low grade fever and chills for one day, there was no evidence of interstitial pneumonia on his chest radiography or altered laboratory results; however, some cases initially presented with the same symptoms later progressed into severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and respiratory failure, including fatal outcomes [14].

The age and various comorbidities are known risk factors for adverse outcomes in COVID-19 infection [14]. Our patient is 75 years old, has various cardiovascular comorbidities and is actively treated for his malignancy; however, his comorbidities did not seem to affect the course of his infection, possibly due to low viral load, which was linked to mild or moderate clinical course of the disease [16]. In-house rT-PCR is used in Slovak Repub-

lic [4], for this protocol the rate of false positive results were zero; however, one meta-analysis of external quality assessments of RT-PCR assays of RNA viruses showed an estimate of the range of false positive rates for SARS-CoV-2 of 0–16.7 % [1], although exact numbers probably differ in each commercially available tests.

At that time, a pharmacological standard of the care in Slovakia was azithromycin with hydroxychloroquine, which was also administered to this patient. For the optimal treatment, there is still a lack of data. Chloroquine and hydroxychloroquine were shown to inhibit *in vitro* replication of the virus [18]. One study showed that the addition of azithromycin to hydroxychloroquine significantly reduced viral load measured by rT-PCR at day 6 post-inclusion compared to hydroxychloroquine solo [19]; however, the results of this study should be evaluated with caution due to methodological discrepancies and small sample size. Both azithromycin and hydroxychloroquine were associated with qTC prolongation and therefore should be used with caution.

Conclusion

Herein, we present a first case report of a cancer patient with COVID-19 in Slovakia. The course of the disease was mild with subtle symptoms. Prompt detection of infection with SARS-CoV-2 was crucial in early treatment initiation and rapid resolution of the disease, which enabled the patient to further continue his anti-cancer therapy. The patient was tested for IgM and IgG antibodies using a new experimental antibody assay by Acro Biotech inc., which does not represent a standard testing method.

References

1. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12–March 28, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(13): 382–386. doi: 10.15585/MMWR.MM6913E2.
2. Rapid Tests, Acro Biotech, Inc. [online]. Available from: <https://www.acrobiotech.com/>.

3. Novel 2019 coronavirus genome. [online]. Available from: <http://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319>.
4. Corman VM, Landt O, Kaiser M et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance* 2020; 25(3): 2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
5. Dai M, Liu D, Liu M et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Dis CoV* 2020. [in press]. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
6. Miyashita H, Mikami T, Chopra N et al. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An Experience in New York City. *Ann Oncol* 2020. [in press]. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.006.
7. Liu J, Liao X, Qian S et al. Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(6): 1320–1323. doi: 10.3201/eid2606.200239.
8. Chan JF, Yuan S, Kok KH et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395(10223): 514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
9. Li Q, Guan X, Wu P et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382(13): 1199–1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
10. Amirian ES. Journal pre-proof potential fecal transmission of SARS-CoV-2: Current evidence and implications for public health. *Int J Infect Dis* 2020. [in press]. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.057.
11. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. [online]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32221519/>.
12. Hou H, Wang T, Zhang B et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Transl Immunol* 2020; 9(5): e01136. doi: 10.1002/cti2.1136.
13. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N Engl J Med* 2020. [in press]. doi: 10.1056/NEJMoa2006100.
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. [in press]. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
15. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020. [in press]. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
16. Liu Y, Yan LM, Wan L et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020. [in press]. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
17. Cohen AN, Kessel B. False positives in reverse transcription PCR testing for SARS-CoV-2. [online]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20080911v1.full.pdf>.
18. *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). [online]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150618/?from_single_result=32150618&expanded_search_query=32150618.
19. Gautret P, Lagier J-C, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020. [in press]. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

Extravazace (paravazace) cytostatik – aktualizované doporučení (2020) pro standardní péči v rámci České republiky ze spolupráce Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP, České hematologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti pro porty a permanentní katétr

Extravasation (paravasation) of chemotherapy drugs – updated recommendations (2020) for standard care in the Czech Republic from the cooperation of the Supportive Care Group of the Czech Society for Oncology, Czech Society for Hematology, Oncology Section of the Czech Nurses Association and the Society for Ports and Permanent Catheters

Vokurka S.¹, Maňásek V.², Navrátilová Hrabánková D.³, Šípová S.¹, Šustková Z.⁴, Turková L.⁵, Hajnová Fukasová E.⁶, Sýkorová Z.⁷, Kozáková Š.⁸, Wintnerová J.⁹

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

² Komplexní onkologické centrum Nový Jičín, Nemocnice Nový Jičín

³ I. interní klinika, klinika hematologie VFN v Praze

⁴ Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

⁵ Interní hematologická klinika FN Královské Vinohrady, Praha

⁶ Klinika onkologická, FN Ostrava

⁷ Klinika komplexní onkologické péče MOÚ, Brno

⁸ Ústavní lékárna, MOÚ Brno

⁹ Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha.

Souhrn

Východiska: Extravazace (paravazace) cytostatik jsou velmi významnou komplikací při léčbě onkologických pacientů. Preventivní a léčebné intervence snižující riziko komplikace nebo rozsah následků. Pracovní skupina autorů z odborných skupin připravila doporučení standardní péče. **Cíl:** Základní souhrn doporučených postupů pro základní denní praxi, definováno na základě poznatků z dlouhodobé, ověřené, prokázané praxe nebo ze shodných názorů zástupců odborných skupin. **Výsledky:** Preventivní opatření jsou zásadním opatřením a zahrnují včasné zvážení indikace dlouhodobých žilních vstupů, volbu místa vpichu, kontrolu žilní linky před každou aplikací cytostatika a edukaci pacienta. Řešení extravazace především zahrnuje aplikace antidotu (DMSO, hyaluronidáza, dexrazoxan) a aplikace suchého chladu nebo tepla podle typu cytostatika. Nejsou doporučovány subkutánně podávané kortikoidy, vlhké teplo nebo chlazení ani komprese. **Závěr:** Doporučené postupy přispívají k redukci rizika a následků extravazace. Individuálně na pracovištích může být rozsah doporučených intervencí rozšiřován.

Klíčová slova

chemoterapie – ošetřovatelství – extravazace

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická
klinika LF UK a FN Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň Lochotín
e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 23. 4. 2019
Přijato/Accepted: 26. 4. 2019

doi: 10.14735/amko2020390

Summary

Backgrounds: Extravasation (paravasation) of chemotherapy drugs is a very significant complication. Preventive and therapeutic interventions reduce the risk of the complication or the extent of its consequences. A working group of authors from expert groups prepared recommendations for standard care. **Purpose:** A basic summary of recommended interventions for daily practice, defined on the basis of knowledge from long-term, proven, evidence-based practice or on the consensus opinions of the expert groups representatives. **Results:** Preventive measures are essential and include early consideration of long-term venous access devices indications, choice of injection site, venous line control before each chemotherapy drug application, and patient education. The intervention in case of extravasation mainly involves the application of antidotes (DMSO, hyaluronidase, dexrazoxane) and the application of dry cold or heat according to the type of cytostatic drug. Subcutaneous corticosteroids, moist heat or cooling and compression are not recommended. **Conclusion:** The recommended procedures contribute to reducing the risk and consequences of extravasation. The range of recommended interventions can be expanded individually depending on individual clinical site policy and needs.

Key words

chemotherapy – nursing – extravasation

Úvod

Extravazace (paravazace) cytostatik z periferních žil jsou obávanou a reálnou komplikací při léčbě onkologických pacientů. Jde o velmi aktuální a s ohledem na možné zdravotní následky velmi důležitou problematiku.

V roce 2019 bylo ze strany Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP a Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti pro porty a permanentní katétrů publikováno doporučení pro standardní péči při extravazaci cytostatik [1] ve snaze upřesnit, sjednotit a doplnit chybějící či sporné postupy. Tento dokument, nově aktualizovaný, rozšířený o specifickou problematiku hematoonkologických pacientů, uvádí potřebný a zcela základní souhrn poznatků odpovídajících péči založené na poznatcích z dlouhodobé, ověřené či důkazní praxe nebo vycházející ze shodných názorů expertů odborných pracovních skupin. Zdroje, ze kterých bylo čerpáno, jsou uvedeny samostatně na konci dokumentu [1–10].

Postupy a intervence uvedené v tomto doporučení lze považovat jako základní a pro běžnou praxi napříč pracovišti ČR jako plně realizovatelné, a tedy standardní. Tento dokument ve formě doporučení nemá za cíl a ani nemůže vymezit rozsah poskytované péče při extravazaci, která individuálně na jednotlivých pracovištích může rozsah zde uvedeného výrazně překračovat a rozšiřovat.

Pracovní skupina, která připravila tento dokument, zahrnuje zástupce Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP, České he-

matologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti pro porty a permanentní katétrů. Členové pracovní skupiny vyvinuli maximální snahu o vytvoření písemného dokumentu, který definuje několik prakticky nesporných a v běžné denní onkologické praxi českých center velmi dobře přijatelných a realizovatelných bodů standardní péče a ošetření v rámci extravazace cytostatik s přihlédnutím k běžné dostupnosti prostředků v ČR.

Definice extravazace (paravazace) cytostatika z periferní žíly

Situace, kdy dojde k úniku cytostatika aplikovaného nitrožilně mimo žilní lumen do okolních tkání. Podle typu cytostatika a uniklého objemu dochází k poškození tkání různé intenzity a rozsahu. Podle potenciálu působit poškození tkání se cytostatika dělí na vezikanty (zpuchýřující), iritanty (dráždivé) a nonvezikanty (nedráždivé) (tab. 1). V praxi musí být pozornost věnována všem případům extravazace s ohledem na možnost individuálně výraznějších reakcí i při úniku cytostatik nedráždivých (nonvezikanty).

Zásady prevence extravazace

Preventivní opatření jsou zásadní podmínkou pro minimalizaci rizika extravazace a jejích následků. Je doporučeno:

1. S ohledem na délku indikované chemoterapie, charakter cytostatik, způsob podání (několikahodinové až několikadenní kontinuální aplikace) a další individuální okolnosti (např. spolupráce pacienta, stav periferních žil horních končetin, potřeba dal-

ších i.v. aplikací) obecně upřednostnit volbu středně- a dlouhodobých žilních vstupů, jako jsou např. periferně zavedená centrální žilní kanyla (peripherally inserted central catheter – PICC), tunelizované centrální žilní katétrů (CŽK) a porty (viz také dále odstavec Indikace permanentních žilních vstupů).

2. Nezavádět periferní žilní vstup v oblasti kloubů, dolní končetiny, končetiny s lymfedémem nebo kde je riziko vzniku lymfedému (např. stav po exenteraci axily apod.), v místě hematomů a zánětu, při anamnéze opakovaně neúspěšných venepunkcí a v místě nebo distálně od místa předchozího náběru krve a nitrožilní aplikace. Rizikové jsou žíly drobné, fragilní, tvrdé, sklerotické, příliš pohyblivé (např. u seniorů). Rizikovými faktory pro extravazaci jsou stavy s insuficiencí cirkulace (Raynaudův syndrom, symptomatický diabetes mellitus, cévní onemocnění, lymfedém, syndrom horní duté žíly – vena cava superior), obezita, neuropatie omezující schopnosti vnímat případný rozvoj paravazace, prolongovaná aplikace infuze.
3. Upřednostňovat jako vhodné místo vstupu dostatečně široké žíly předloktí. Neměla by se používat volární (dlaňová) strana zápěstí a dolní končetiny, nejsou doporučeny žíly v kubitální jamce a na dorzu ruky. Individuálně lze při velmi dobré kvalitě žíly a spolupráci pacienta v případě nutnosti akceptovat i krátkodobé zavedení periferního žilního vstupu na dorzu ruky. Oblast dorzu ruky však není obecně doporučena obzvláště pro aplikaci zpuchýřujících cytostatik

Tab. 1. Cytostatika a další onkologická léčiva rozdělená podle potenciálu působit poškození tkání při extravazaci.

Vezikanty (zpuchýřující)	Iritanty (dráždivé)	Nonvezikanty (nedráždivé)
s vazbou na DNA: alkylační cytostatika bendamustin, dakarbazin, karmustin, mechlorethamin antracykliny daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin protinádorová antibiotika daktinomycin, mitomycin C, mitoxantron bez vazby na DNA: vinca-alkaloidy vinblastin, vinkristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin taxany kabazitaxel, docetaxel, paklitaxel trabektedin	alkylační cytostatika bendamustin, busulfan, fotemustin, ifosfamid, melfalan, streptozocin antracykliny doxorubicin liposomální inhibitory topoizomeráz I irinotekan, topotekan inhibitory topoizomeráz II etoposid, teniposid deriváty platiny karboplatina, cisplatina, oxaliplatina aflibercept, fluorouracil, ixabepilone, metotrexát (vysoké dávky), trastuzumab-emtansin,	oxid arsenitý, asparagináza, bleomycin, bortezomib, kladribin, cyklofosfamid, cytarabin, gemcitabin, fludarabin, interferon, interleukin (IL-2), methotrexát, monoklonální protilátky, pemetrexed, raltitrexed, temsirolimus, thiopeta

(vezikanty), kdy je nutno brát na zřetel těsný vztah šlach, svalů, cév a nervů v oblasti dorza ruky a s tím související vysoké nebezpečí závažných poškození až s nekrózou tkání při extravazaci rizikových cytostatik. Mezi ně řadíme především vezikanty, které se vážou na deoxyribonukleovou kyselinu (DNA) a kde je poškození tkání nevratné, a vysoce riziková jsou také cytostatika ze skupiny vezikantů bez vazby na DNA (tab. 1).

- Kontrolovat žilní linku aspirací krve a proplachem minimálně 10–20 ml fyziologického roztoku před aplikací každého cytostatika. Objem proplachu může být příp. i vyšší s ohledem na typ používaného infuzního setu (podle jeho délky a objemu, resp. systému – např. uzavřené systémy bezpečných a kontaminaci minimalizujících infuzních setů).
- Edukovat pacienta o projevech extravazace a nutnosti hlášení, provádět pravidelné kontroly stavu a příznaků extravazace v pravidelných intervalech během aplikace.

Zásady řešení extravazace (schéma 1)

- 1. Ihned ukončit aplikaci cytostatika,** zachovat klid a rovnováhu, uklidnit pa-

cienta a komunikovat s ním, ponechat žilní vstup na místě, pokusit se o zpětné nasátí z postižené oblasti a poté vstup odstranit (v případě extravazace cytostatik ze skupiny taxanů (*kabazitaxel, docetaxel, paklitaxel*) a vinca-alkaloidů (*vinblastin, vinkristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin*) může být vstup ještě ponechán pro možnost využití k aplikaci hyaluronidázy), netlačit na postiženou oblast, žádné vlhké obklady (pouze suché působení tepla nebo chladu podle typu cytostatika – viz dále), elevace a úleva postižené končetiny, označení oblasti extravazace, vedení dokumentace.

- 2. Informovat lékaře** o vzniklé situaci k zajištění ordinace úkonů a dalších případných individuálních postupů dle metodik pracoviště (např. forma hlášení a evidence události, vedení dokumentace).
- 3. Nejsou doporučovány kortikoidy** injekčně k lokální aplikaci do postiženého místa.
- 4. Aplikace speciálních antidot podle typu cytostatika:**

Dostupnost přípravků může být limitována registrací a dovozem. Je doporučeno vyvinout maximální snahu o zajištění pohotovostní zásoby na pracovišti.

Dimetylsulfoxid (DMSO) 99,9 %:

„scavenger“ – vychytává volné kyslíkové radikály, urychluje clearance extravazátu ze tkání a je doporučen pro lokální aplikaci po extravazaci antracyklinů (*daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin*), mitomycinu C a cisplatiny. V případě extravazace antracyklinů se aplikuje DMSO s podmínkou, že nebude použit dexrazoxan (viz níže). První dávka DMSO je aplikována optimálně do 10 min po paravazaci na místo postižení do oblasti velikosti 2× větší, než je postižená plocha, 4 kapky na plochu povrchu kůže o velikosti 10 cm², bez tlaku roztřítil sterilní gázou, 3× denně po dobu minimálně 1 týdne (v případě extravazace přípravku Doxorubicin TEVA uvádí SPC [8] aplikace minimálně 14 dní s chlazením oblasti po aplikaci). Místo nezakrýváte obvazem ani oděvem. **Aktuální dostupnost v ČR:** DMSO 99,9 %, surovina (DMSO 99,9 % 50 g) v kapalném skupenství pro magistraliter přípravu v lékárně, expedice z lékárny individuálně v množství a způsobem dle potřeb a procesů pracoviště, použitelnost 6 měsíců.

Hyaluronidáza (150 U/ml): v případě extravazace cytostatik ze skupiny taxanů (*kabazitaxel, docetaxel, paklita-*

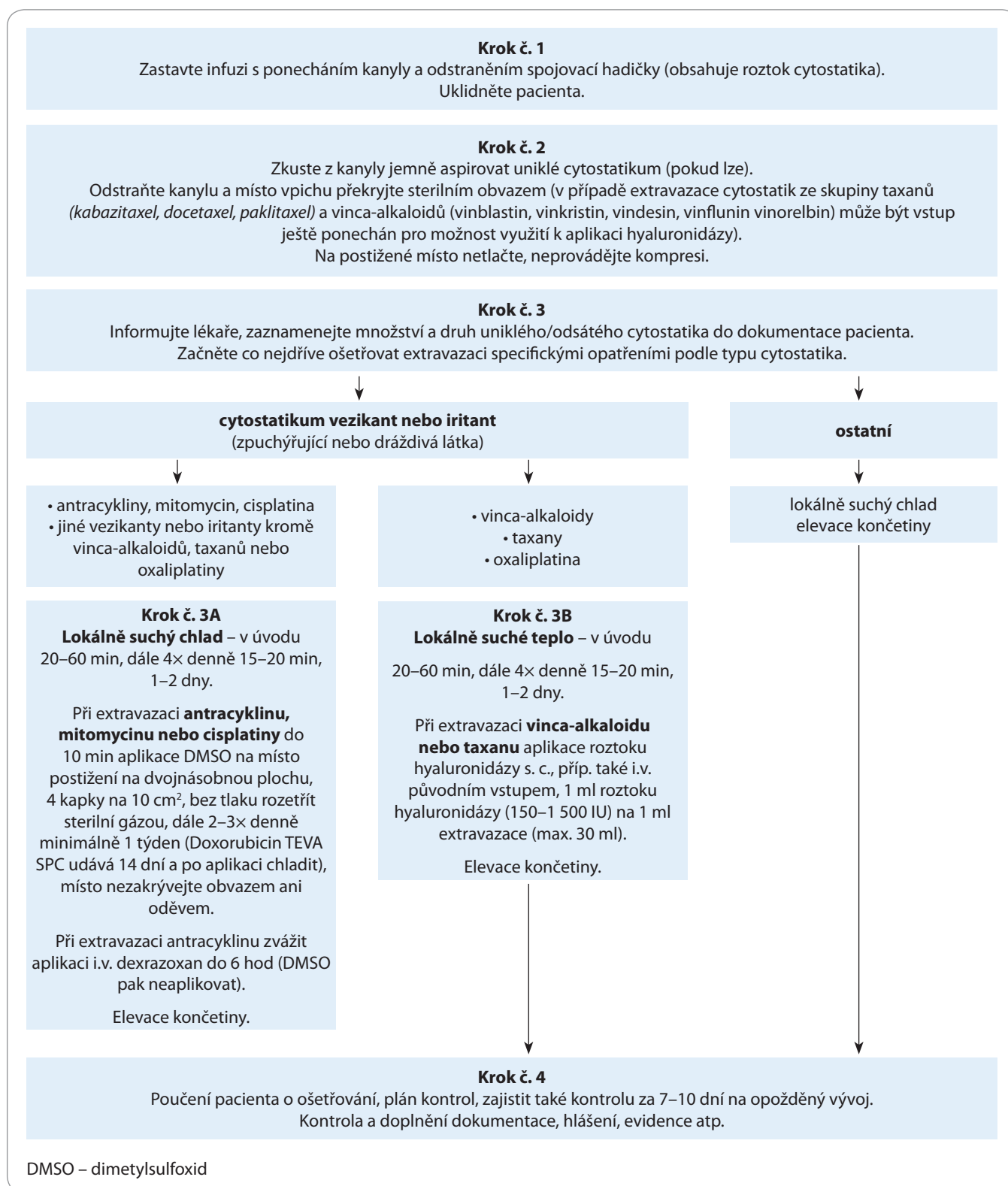


Schéma 1. Extravazace (paravazace) cytostatik – schematické zobrazení. V případě extravazace do podkoží (např. u portu nebo periferně zavedené centrální žilní kanyly) postupujte jako u paravenózní aplikace.

xel) a vinca-alkaloidů (*vinblastin*, *vinkristin*, *vindesin*, *vinflunin*, *vinorelbin*). Enzymaticky degraduje kyselinu hyalu-

ronovou, která je jednou z hlavních složek v mezibuněčném prostoru tkání. Odbourávání mezibuněčné hmoty

a zvýšení permeability vazivových tkání zlepšuje absorpci uniklého cytostatika. V SPC s hyaluronidázou [9] není exaktně

stanoven postup pro použití v případě extravazace, nicméně obecně je doporučeno podání do 1 hod po paravazaci. Obvyklá dávka je 1 ml (150 IU) hyaluronidázy na 1 ml paravazátu. V 1 ml *aqua pro injectione* může být naředěno 150–1 500 IU hyaluronidázy, 0,4 ml může být podáno kanylou těsně před odstraněním, zbylé množství se aplikuje do okolí paravazátu podkožně. Optimální je užití jehly o velikosti 25 G nebo 27 G a požadovaný objem podat v pěti dávkách do okolí paravazátu. Na každou aplikaci je vhodné užít jinou jehlu. Maximální denní dávky v chirurgii při i.v. aplikaci jsou do 4 500 U, resp. 30 ml. **Aktuální dostupnost v ČR:** *Hylase Dessau, bal. à 10 amp. à 150 IU, SÚKL toho času neregistrováno.*

Dexrazoxan: chelatační činidlo, vazbou na železo omezuje vznik komplexů antracyklin–železo produkujících kardiotoxické radikály. Uplatňuje se v případě řešení extravazací antracyklinů (*daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin*). Dexrazoxan byl ve studiích podáván nitrožilně po dobu 3 dní (1 000, 1 000 a 500 mg/m²), s iniciální dávkou nejpозději 6 hod po extravazaci. S infuzí dexrazoxanu nemá být aplikován DMSO a studené obklady by měly být odstraněny 15 min před podáním a během podávání dexrazoxanu. Je doporučeno podat dexrazoxan i.v. do velké žíly v oblasti vzdálené od místa extravazace, optimálně na kontralaterální končetině. **Aktuální dostupnost v ČR:** *Cyrdanax 20 mg/ml inf. plv., dexrazoxanum 250 mg nebo 500 mg v lahvičce, úprava dávky, rekonstituce a další ředění dle příbalových instrukcí léčiva [10].*

5. Aplikace suchého tepla nebo chladu:

Ideálně např. ve formě gelových sáčků krytých do vhodné suché bavlněné nebo lněné textilie nebo papírové utěrky, aby nebyl přímý kontakt gelového sáčku a kůže.

Suché teplo – za účelem disperze a diluce extravazátu, použít v případě extravazace oxaliplatinu, taxanů a vinca-alkaloidů. Aplikovat v úvodu 20–60 min, dále 4× denně 15–20 min po dobu 1–2 dní.

Suchý chlad – za účelem ohraničení a neutralizace extravazátu, použít

v případě extravazace cisplatinu ošetřované s DMSO a dále vezikantů s vazbou na DNA (tab. 1). Suchý chlad lze jinak využít také u extravazací všech dalších cytostatik, mimo doporučených k aplikaci suchého tepla. Aplikovat v úvodu 20–60 min, dále 4× denně 15–20 min po dobu 1–2 dní.

6. **Ochrana před působením slunce** při extravazaci dakarbazinu.

7. **Zajištění následných kontrol a vývoje** – u pacienta s extravazací cytostatika s potenciálem poškození až nekrózy tkání by v případě cytopeenie, obzvláště u pacienta hematologického, mohlo dojít k dalším komplikacím (krvácení do tkání, flegmona). Individuálně s ohledem na rozsah a charakter postižení, s ohledem na tíži trombocytopenie a neutropenie, riziko krvácivých projevů a infekce substituovat trombocytárními transfuzními přípravky (k hodnotě trombocytů 20–50 × 10⁹/l) a zvažovat antibiotika s dobrým průnikem do měkkých tkání. Pravidelně kontrolovat místa postižení k posouzení vývoje stavu (krvácení, infekce).

Extravazace do podkoží z centrálního žilního vstupu

V případě extravazace do podkoží s dobrou dostupností (např. oblast nad membránou žilního portu nebo jeho okolí) lze použít zásady uvedené výše, jako v případě extravazace z periferní žíly (zastavení infuze a aspirace roztoku ponechaným ČŽK). Při horší lokalizovatelnosti extravazátu, větším objemu, podezření na kumulaci léčiva v mediastinu, pohrudnici nebo v podkožní oblasti hrudníku a krku je vždy nutné provést obratem CT vyšetření k dokumentaci postižené oblasti. S ohledem na charakter cytostatika pak individuální plán péče ve spolupráci s hrudními chirurgy, pneumology a se zajištěním pečlivé observace s kontrolami vývoje v době alespoň do 2 týdnů (chirurgická intervence, podání antibiotik, i.v. kortikoidů a analgetik). Dexrazoxan je doporučen při extravazaci antracyklinů.

Indikace permanentních žilních vstupů

Indikace pro elektivní zavedení středně- nebo dlouhodobého žilního vstupu

v onkologii vychází ze zhodnocení stavu žilního systému pacienta, délky plánované terapie, vlastností léčiva a frekvence jeho podávání. Vhodné je vybrat optimální druh žilního vstupu před zahájením protinádorové léčby, indikace z důvodu vyčerpání periferního přístupu s poškozením žil by měla být minulostí.

1. Hledisko časové – uvažujte o zavedení permanentního žilního vstupu v případě, že je plánovaná léčba delší než 1 měsíc. Volit lze mezi PICC kanylou (centrální kanyla zavedená cestou periferní žíly), tunelizovanou centrální venózní kanylou (CVK) a nitrožilním portem. Při trvání léčby do 3 měsíců může být optimální možností PICC, při předpokládané délce léčby > 6 měsíců je doporučován port. Pro délku léčby 3–6 měsíců lze zvolit kterýkoli z uvedených vstupů, záleží především na stavu žilního systému a preferenci pacienta. Ambulantní dlouhodobá léčba s frekvencí podání léčiv à 3–4 týdny je vhodná k zavedení portu, naopak u střednědobé terapie s častější aplikací do žilního řečiště je vhodnější PICC nebo tunelizovaná CVK. Žilní vstup lze využít rovněž ke krevním odběrům, pacient nemusí podstupovat opakované venepunkce, což je s výhodou zvláště v případě léčby pacienta po chirurgické intervenci v axile.

2. Hledisko cytostatika – do centrálního řečiště je doporučeno podávat především cytostatika, která mají chemické vlastnosti poškozující endotel, anebo ta, která nesou riziko poškození pacienta v případě extravazace. V tomto ohledu jsou nejnebezpečnější vezikanty, zpuchýřující cytostatika (tab. 1). Řada dalších cytostatik má potenciál poškození tkání, přičemž z běžně užívaných látek jde především o tato dráždivá cytostatika (iritanty) – melfalan, ifosfamid, etoposid, 5-fluorouracil, metotrexát, platinové deriváty, irinotekan a topotekan.

3. Hledisko hematologické – k zavedení centrálního žilního vstupu, resp. kanyly, je především u hematologických pacientů nutná příprava dle zvyklostí pracoviště. Zpravidla bývá zajišťována substituce na

hodnotu trombocytů $20\text{--}50 \times 10^9/\text{l}$, především při punkci v. subclavia nebo v. jugularis. U punkce v. femoralis může být hodnota požadovaných trombocytů nižší (v případě punkce arterie či jiné komplikace je možnost komprese). Velmi dobrou alternativou jsou periferně zavedené centrální žilní kanyly (PICC), jejichž výhoda spočívá v možnosti zavedení bez předchozí hematologické přípravy a eliminuje se riziko závažných komplikací (např. punkce arterie, hemotorax či jiné závažné krvácení).

Porty bývají využívány zejména u pacientů s lymfomy, u kterých je chemoterapie podávána v 21denních či delších intervalech. V léčbě lymfomů však bývají využívány také PICC, a to i v případě léčby delší než 3–6 měsíců. U akutních leukemií nejsou názory na využití PICC jednotné, nicméně na řadě pracovišť bývá zavedení PICC před konsolidační terapií již běžné.

Modelové příklady:

- 4× chemoterapie AC při karcinomu prsu → PICC, 6 měsíců léčba AC-T(P) → port
- malignity s dlouhodobou adjuvancí a/nebo s potenciálem více cyklů terapie, jako jsou např. kolorektální karci-

nom, karcinom ovaria, metastatický karcinom prsu → port

- malignity s nejistou délkou léčby v úvodu jako např. lokoregionálně pokročilý spinocelulární karcinom jícnu → PICC
- nádory hlavy a krku, obzvláště v případě tracheostomie → PICC
- Hodgkinův lymfom a předpoklad chemoterapie 2–6 cyklů (ABVD, BEACOPP) → PICC
- high grade B lymfomy – pacienti s intenzivními režimy (R-CODOX-M, R-IVAC) → PICC
- non-hodgkinský lymfom a léčba R-CHOP → port

Závěr

Zajištění spolehlivého bezpečného žilního vstupu je nedílnou součástí péče o aktivně léčené onkologické pacienty. Z důvodu možných závažných trvalých následků extravazace rizikových cytostatik ze skupiny vezikantů a iritantů je nutné dodržovat doporučené postupy ve vztahu k prevenci a léčbě extravazace. V době narůstajícího počtu onkologických pacientů, ať už s vyššími riziky extravazace (vyšší věk pacientů, obezita, komorbidita), nebo naopak s předpokladem potřeby zachování periferního žilního řečiště do budoucna (nižší věk pacientů, prodloužení života obecně), je nezbytně nutné věno-

vat zvýšenou pozornost indikacím pro zavedení středně- nebo dlouhodobých žilních vstupů, které jsou navíc v dnešní době poměrně dobře dostupné.

Literatura

1. Vokurka S, Maňásek V, Navrátilová Hrabánková D et al. Extravazace (paravazace) cytostatik - doporučení pro standardní péči v rámci České republiky ze spolupráce Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti pro porty a permanentní katétry. *Klin Onkol* 2019; 32(6): 463–468. doi: 10.14735/amko2019463.
2. Pittiruti M, Capozzoli G. Venous access – a practical textbook. Roma: Antonio Delfino Editore 2018.
3. Maňásek V. Extravazace cytostatik – prevence a doporučené postupy. *Klin Onkol* 2016; 29(2): 93–99. doi: 10.14735/amko201693.
4. Charvát J et al. Žilní vstupy – střednědobé a dlouhodobé. Praha: Grada Publishing, 2016.
5. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A et al. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of chemotherapy extravasation: ESMO–EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl_7): vii167–vii173. doi: 10.1093/annonc/mds294.
6. Mader I. Extravasation of cytotoxic agents: compendium for prevention and management. 2nd ed. New York: Springer 2010.
7. Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(6): 323–346. doi: 10.3322/CA.2008.0015.
8. SPC – Doxorubicin Teva 2 mg/ml inf cnc sol 25 ml. [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0139065&tab=texts>
9. SPC – Hylase „Dessau“ 150 IU. [online]. Dostupné z: https://www.google.com/search?q=Hylase+Dessau+SPC&rlz=1C1GCEU_csCZ894CZ894&oq=hylase&aqs=chrome.69i59j69i57j0l3j69i60l3.3518j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8
10. SPC – Cyrdanox 20mg/ml inf plv 1x 500mg. [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0199360&tab=texts>.

Entrektinib – tumor-agnostická léčba penetrující do centrálního nervového systému s prokázanou účinností i u pediatrické populace

Goněk R.

Masarykův onkologický ústav, Brno

Entrektinib (Rozlytrek/Roche) je multikinázový inhibitor:

- tropomyozinových tyrozinkinázových receptorů TRK A/B/C (kódovaných geny neurotrofního tyrozinkinázového receptoru *NTRK 1, 2*, resp. 3),
- protoonkogenu tyrozinkinázového receptoru ROS (*ROS1*) a
- anaplastické lymfomové kinázy (ALK) [1].

Fúzní proteiny obsahující TRK, *ROS1* nebo ALK kinázové domény přispívají k potenciální tvorbě nádorů hyperaktivací downstreamových signálních drah s následnou neregulovanou buněčnou proliferací. Entrektinib inhibuje *in vitro* i *in vivo* linie nádorových buněk pocházejících z několika typů nádorů, včetně subkutánních a intrakraniálních nádorů, s fúzí genů *NTRK*, *ROS1* a *ALK* [1].

Entrektinib je v monoterapii indikován k léčbě dospělých i pediatrických pacientů od 12 let se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* s lokálně pokročilým, neresekovatelným anebo metastazujícím onemocněním, kteří nebyli dosud léčeni inhibitorem *NTRK* a pro něž neexistuje jiná vhodná možnost léčby. Před zahájením léčby entrektinibem v dané indikaci musí být prokázána pozitivita na fúzi genu *NTRK*. [1]

Dále je entrektinib v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s *ROS1*-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez předchozí léčby inhibitory *ROS1*. Před zahájením léčby entrektinibem v dané indikaci musí být prokázána pozitivita na *ROS1* [1].

Účinnost u solidních nádorů s fúzí genu *NTRK*, včetně intrakraniální odpovědi

U dospělých pacientů byla účinnost entrektinibu hodnocena ve společné podskupině 74 nemocných s neresekovatelnými nebo metastazujícími solidními nádory s fúzí genu *NTRK* zařazených do jedné ze tří multicentrických, jednoramenných, otevřených klinických studií ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2. Většina z nich (97,3 %) měla metastazující onemocnění – nejčastěji do plic, mízních uzlin a mozku. Nejčastějšími typy nádorů byly sarkom (21,6 %), karcinom plic (17,6 %), karcinom slinných žláz (17,6 %), karcinom štítné žlázy (9,5 %), kolorektální karcinom (9,5 %) a karcinom prsu (8,1 %). Fúze genu *NTRK* byla prokázána pomocí sekvenování nové generace (NGS) u většiny pacientů (97,3 %) a pomocí jiných vyšetření na bázi nukleové kyseliny u 2,7 % pacientů.

Pacienti užívali entrektinib 600 mg p.o. 1× denně do nepříjemné toxicity nebo progresu onemocnění. Celkový medián trvání sledování od podání první dávky byl 14,2 měsíce.

Primárními cílovými parametry účinnosti byly míra objektivní odpovědi (ORR) a trvání odpovědi (DOR) hodnocené zaslepenou nezávislou centrální komisí (BICR) podle kritérií RECIST 1.1. Objektivní odpovědi (OR) dosáhlo 63,5 % pacientů, u 6,8 % šlo o kompletní odpověď a u 56,8 % o částečnou odpověď. Medián DOR činil 12,9 měsíce [1,2].

Z 30 pacientů s širokou molekulární charakteristikou nádoru dosáhlo OR 56,7 %, přičemž z 24 pacientů, kteří měli i jiné genomové změny kromě fúze genu

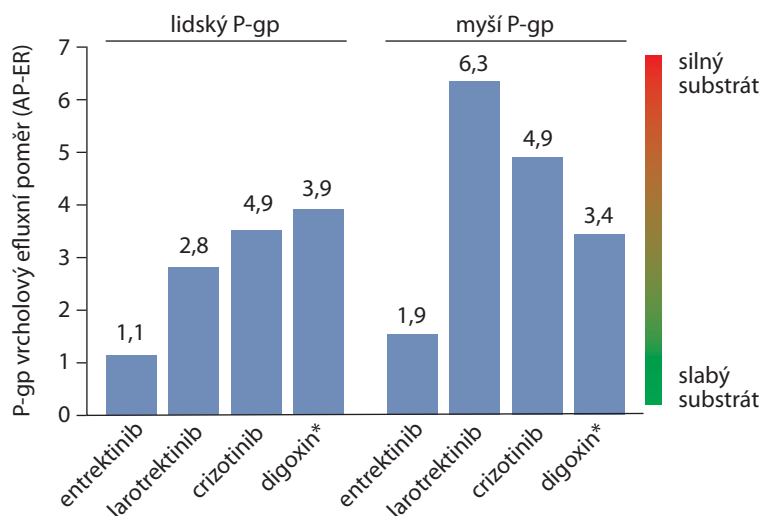
NTRK, dosáhlo OR 50 % a z 6 pacientů bez jiných genomových změn 83,3 % [1,2].

V aktualizované souhrnné analýze [3] přednesené v průběhu konference Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO'20) byly zveřejněny výsledky entrektinibu u pacientů z výše uvedených studií podle primární přítomnosti metastáz v CNS. U pacientů bez metastáz v CNS při vstupu do studie činila dosažená BICR ORR 65,5 % a medián BICR DOR u respondentů na léčbu dosáhl 12,9 měsíce (95% CI 9,3 měsíce – nelze hodnotit). U pacientů s primárně přítomnými metastázami v CNS ($n = 19$ podle nezávislého centrálního hodnocení) činila dosažená BICR ORR 57,9 % a medián BICR DOR u respondentů na léčbu 6 měsíců (95% CI 4,2 měsíce – nelze hodnotit) [3].

Průkaz účinnosti u pediatrických pacientů

Účinnost entrektinibu u pediatrických pacientů starších 12 let byla stanovena z extrapolace dat ze tří výše uvedených studií (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2) a z údajů od pediatrických pacientů zařazených do studie STARTRK-NG fáze I/II. Výsledky aktualizované analýzy byly prezentovány v průběhu kongresu ASCO'20 [4].

Do analýzy bylo zahrnuto 35 léčených pacientů ve věku od 4,9 měsíce do 20 let (medián 7 let věku), u nichž BICR posuzovala dosažení kompletní odpovědi (CR), částečné odpovědi (PR), stabilního onemocnění (SD) nebo progresu onemocnění (PD) podle kritérií Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) pro nádory CNS, kritérií RECIST 1.1 pro



In vitro vrcholový efluxní poměr entrectinibu, larotrectinibu a crizotinibu v buňkách stabilně transfektovaných lidským nebo myším P-gp.

* Digoxin byl užít jako srovnávací substrát P-gp *in vitro* pro kontrolu testu.

P-gp – P-glykoprotein

Graf 1. Interakce inhibitorů tyrozinkinázy s P-glykoproteinem jako základ schopnosti penetrace do centrálního nervového systému [6].

solidní nádory nebo podle Curieho skóre pro neuroblastomy.

Rozdělení pacientů podle typů nádoru a přítomnosti fúze genu *NTRK* bylo:

- neuroblastom: 15 pacientů bez fúzí;
- primární nádor CNS: 11 pacientů s fúzí;
- extrakraniální solidní nádor: 9 pacientů s fúzí i bez nich.

Míra objektivních léčebných odpovědí BICR ORR (definovaná jako celkový počet CR a PR) při léčbě entrectinibem u pacientů s fúzí genu *NTRK* dosáhla 76 % (13 ze 17 pacientů), z toho v případě primárních nádorů CNS 70 % (7/10) a v případě extrakraniálních solidních nádorů 86 % (6/7). Medián BICR DOR zatím nebyl dosažen (95% CI 14,3 měsíce – nelze hodnotit), ke dni analýzy bylo 16 pacientů s nádory s fúzí genu *NTRK* naživu a 9 z nich stále na léčbě [4].

Účinnost u ROS1-pozitivního NSCLC

Účinnost entrectinibu 600 mg p.o. 1× denně byla hodnocena ve společné podskupině pacientů s ROS1-pozitivním metastazujícím nemalobuněčným

karcinomem plic (NSCLC) zařazených do jedné ze tří již uváděných studií (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2). Podmínkou zařazení byl histologický průkaz rekurentního nebo metastazujícího ROS1-pozitivního NSCLC, výkonnostní stav ECOG ≤ 2, měřitelné onemocnění podle kritérií RECIST 1.1, sledování ≥ 6 měsíců a absence předchozí léčby inhibitorem ROS1. Všichni pacienti absolvovali výchozí vyšetření lézí v CNS [1,5].

Primárními cílovými parametry účinnosti byly ORR a DOR hodnocené BICR podle kritérií RECIST 1.1. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly dobu přežití bez progresu onemocnění (PFS), celkové přežití (OS) a u pacientů s výchozími metastázami v CNS také intrakraniální IC-ORR a IC-DOR (rovněž stanovené pomocí BICR podle kritérií RECIST 1.1).

Účinnost byla hodnocena u 161 pacientů s ROS1-pozitivním NSCLC, většina z nich (98,1 %) měla metastazující onemocnění – nejčastěji do mízních uzlin (69,6 %), plic (50,3 %) a mozku (32,9 %), lokálně pokročilé onemocnění mělo pak 1,9 % pacientů. Z celkového počtu zařazených pacientů 37,3 % neabsolvo-

valo žádnou předchozí linii systémové léčby kvůli metastazujícímu onemocnění. Pozitivita ROS1 byla stanovena pomocí NGS u 83 % pacientů, pomocí fluorescenční *in situ* hybridizace u 9 % pacientů a pomocí „real-time“ PCR u 8 % pacientů. Celkový medián trvání sledování od první dávky byl 15,8 měsíce [1,5].

Pacienti s ROS1-pozitivním NSCLC s hodnotitelnou účinností léčby entrectinibem s minimálně 12měsíčním sledováním (n = 94) měli BICR ORR 73,4 %, medián BICR DOR činil 16,5 měsíce (95% CI 14,6–28,6 měsíce) a medián PFS 16,8 měsíce (95% CI: 12–21,4 měsíce) [1,5].

Intrakraniální odpověď

Podle hodnocení BICR měla podskupina 46 pacientů s ROS1-pozitivním NSCLC výchozí metastázy v CNS, a to včetně 24 pacientů s měřitelnými metastázami v CNS. Intrakraniální odpověď hodnocená pomocí BICR podle kritérií RECIST 1.1 byla hlášena u 19 z těchto 24 pacientů (3× CR a 16× PR) při dosažení míry ORR 79,2 %. Podíl pacientů s DOR ≥ 6 měsíců činil 76 %, s DOR ≥ 9 měsíců 62 % a s DOR ≥ 12 měsíců 55 %. Devět z těchto 24 pacientů absolvovalo intrakraniální radioterapii mozku během 2 měsíců před zahájením léčby entrectinibem [1].

Průchod hematoencefalickou bariérou jako jedinečný parametr v celé lékové skupině

Mezi vážné limity léčby metastáz v CNS exprimujících *ROS1* či fúzí genu *NTRK* patří skutečnost, že užívané tyrozinkinázové inhibitory (crizotinib, larotrectinib) jsou silnými substráty P-glykoproteinu (P-gp), klíčového efluxního transportéru hematoencefalické bariéry. U metastáz v CNS tedy nelze dosáhnout dostatečné míry expozice.

Entrectinib, který patří do téže skupiny léků, je jen slabým substrátem P-gp, proto je schopen přestupovat do mozku a dosáhnout zde dostatečných terapeutických koncentrací [6].

Dosavadní studie hodnotící penetraci CNS entrectinibem neměly jednoznačné výsledky, zejména z důvodů diskrepancí v experimentech týkajících se interakce P-gp s distribucí účinné látky v mozku. Recentní studie [6] použila nový model

tzv. apikálního efluxního poměru (AP-ER) ke stanovení míry interakce P-gp s entrektinibem, crizotinibem i larotrektrinibem *in vitro* na buňkách nadměrně exprimujících P-gp. Na rozdíl od klasického efluxního poměru založeného na oboustranném prostupu porovnává tato metoda jednosměrný průnik přes membránu s funkčním a vyřazeným P-gp, čímž se víc blíží fyziologickým podmínkám. Penetrace každé z uvedených účinných látek do CNS byla zjišťována na zvířecích modelech, studovány byly vzorky plazmy, mozkové tkáně a mozkomíšního moku potkanů po předchozím i.v. podání léku. Volná koncentrace v mozku byla určena pomocí testů vazebné kinetiky lipidových buněčných membrán a experimenty *ex vivo*. Protinádorová aktivita entrektinibu byla hodnocena v klinicky relevantních podmínkách intrakraniálního nádoru na myším modelu [6].

Entrektinib vykazoval nižší AP-ER než crizotinib a larotrektrinib (graf 1). I když po 6 hod nebylo v mozku zvířecích modelů dosaženo stabilní expozice, entrektinib vykazoval v ustáleném stavu příznivější poměr koncentrace v mozkomíšním moku k volné plazmatické koncentraci než crizotinib a larotrektrinib [6].

Použití ukazatele AP-ER bylo validováno experimentem *in vivo* – léčba entrektinibem vedla k silné inhibici aktivity nádoru a k jednoznačnému přínosu ve prospěch přežití v klinicky relevantních podmínkách intrakraniálního nádoru na myším modelu. Entrektinib jako slabý substrát P-gp může dostatečně působit na metastázy v CNS. To je plně v souladu s jeho předchozí pozorovanou preklinickou a klinickou účinností [6].

Shrnutí bezpečnostního profilu

Jako nejčastější nežádoucí účinky ($\geq 20\%$) léčby entrektinibem jsou udávány únava, zácpa, porucha chuti, otok, závrať, průjem, nauzea, porucha čítí, dušnost, anémie, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení kreatininu v krvi, bolest, kognitivní poruchy, zvracení, kašel a horečka. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky ($\geq 2\%$) byly ve studiích plicní infekce (5,2 %), dušnost (4,6 %), kognitivní porucha (3,8 %) a pleurální výpotek (2,4 %). K trvalému ukončení léčby kvůli nežádoucímu účinku došlo u 4,4 % pacientů [1].

Doporučená dávka entrektinibu pro dospělé pacienty je 600 mg 1× denně, pro pediatrické pacienty od 12 let 300 mg/m² 1× denně [1].

Léčba entrektinibem by měla probíhat do progrese onemocnění nebo do nepříjemné toxicity. Léčba nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné vysazení, snížení dávky nebo ukončení léčby. Entrektinib podléhá dalšímu sledování za účelem rychlého získání případných nových informací o bezpečnosti [1].

Literatura

1. SPC přípravku Rozlytrek. [online]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200731148534/anx_148534_cs.pdf.
2. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrektinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 271–282. doi: 10.1016/S1473-2045(19)30691-6.
3. Rolfo CD, De Braud FG, Doebele RC et al. Efficacy and safety of entrektinib in patients (pts) with NTRK-fusion positive (NTRK-fp) solid tumors: An updated integrated analysis. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3605?af=R.
4. Desai AV, Robinson GW, Basu EM et al. Updated entrektinib data in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including primary CNS tumors. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.107.
5. Drilon A, Siena S et al. Entrektinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials. [online]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1473-2045\(19\)30690-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1473-2045(19)30690-4/fulltext).
6. Fischer H, Ullah M, de la Cruz CC et al. Entrektinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein. *Neuro-Oncol* 2020; 22(6): 819–829. doi: 10.1093/neuonc/noaa052.

ROZLYTREK[®] ▼

entrectinib

NOVINKA

NYNÍ SCHVÁLEN V EU¹



ROS1
pozitivní
NSCLC

ROZLYTREK[®]

První schválená terapie
pro obě indikace

NTRK
fúzně
pozitivní
nádory



s prokázanou systémovou a intrakraniální účinností
včetně pacientů s přítomností CNS metastáz.²⁻⁶

Zkrácená informace o přípravku

▼ **ROZLYTREK 100 mg tvrdé tobolky, ROZLYTREK 200 mg tvrdé tobolky. Účinná látka:** entrectinibum **Indikace:** Přípravek Rozlytrek je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů od 12 let se solidními nádory s fúzí genu neurotrofinního tyrosinkinázového receptoru (*NTRK*), kteří mají onemocnění, které je lokálně pokročilé, metastazující nebo kde chirurgická resekce může vyústit v závažnou morbiditu, kteří neobdrželi předchozí léčbu inhibitory *NTRK* a kteří nemají jiné vhodné možnosti léčby. Přípravek Rozlytrek je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s *ROS1*-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez předchozí léčby inhibitory *ROS1*. **Dávkování:** Doporučená dávka pro dospělé je 600 mg entrectinibu jednou denně. Doporučená dávka entrectinibu pro pediatrické pacienty od 12 let je 300 mg/m² plochy povrchu těla (BSA) jednou denně. Léčba nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné vysazení, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Rozlytrek v případě stanovených nežádoucích účinků. Doporučení pro úpravy dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Doporučuje se pokračovat v léčbě přípravkem Rozlytrek do progresse onemocnění nebo nepříjatelné toxicity. **Způsob podání:** Přípravek Rozlytrek je určen k perorálnímu podání. Tvrdé tobolky mají být polykány celé a nesmí být otvírány ani rozpouštěny, protože obsah tobolky je velmi hořký. Přípravek Rozlytrek lze užívat nezávisle na jídle, nemá se ale užívat spolu s grapefrutem ani grapefruitovou šťávou. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** V rámci klinických studií přípravku Rozlytrek byly hlášeny kognitivní poruchy (včetně zmatenosti, změn psychiky, zhoršení paměti a halucinací), případy městnavého srdečního selhání a případy prodloužení intervalu QTc. Pacienti mají být informováni o možnosti kognitivních změn při léčbě přípravkem Rozlytrek. U pacientů s příznaky nebo známými rizikovými faktory městnavého srdečního selhání je před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek třeba zhodnotit ejekční frakci levé komory. Pacienti s výchozím intervalem QTc delším než 450 ms, pacienti s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QTc a pacienti užívající léčivé přípravky prokazatelně prodlužující interval QTc nemají přípravek Rozlytrek užívat. V klinických studiích byly u některých pediatrických pacientů léčených přípravkem Rozlytrek hlášeny fraktury. Pacienti se známkami nebo příznaky fraktur (např. bolest, porucha chůze, porucha hybnosti, deformace) je třeba neprodleně vyšetřit. U pacientů léčených entrectinibem byla pozorována hyperurikémie. Před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek a pravidelně během léčby mají být vyšetřeny hladiny kyseliny močové v séru. Přípravek Rozlytrek má být použit pouze tehdy, pokud nejsou jiné vhodné možnosti léčby. Podrobné informace týkající se jednotlivých upozornění a doporučení pro léčbu naleznete v SPC. **Klinicky významné interakce:** Souběžné podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A zvyšuje koncentrace entrectinibu v plazmě a tím může zvyšovat četnost nebo závažnost nežádoucích účinků. U dospělých i pediatrických pacientů od 12 let je třeba se vyvarovat souběžného podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) byly únava, zácpa, porucha chuti, otok, závrať, průjem, nauzea, porucha číť, dušnost, anémie, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení kreatininu v krvi, bolest, kognitivní poruchy, zvracení, kašel a horečka. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky ($\geq 2\%$) byly plicní infekce (5,2 %), dušnost (4,6 %), kognitivní porucha (3,8 %) a pleurální výpotek (2,4 %). **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Rozlytrek se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Pacientky užívající přípravek Rozlytrek mají být poučeny o možném riziku pro plod. Pacientky mají být poučeny, že se v případě otěhotnění mají obrátit na lékaře. Není známo, zda se entrectinib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Rozlytrek přerušeno. **Balení přípravku:** Rozlytrek 100 (200) mg tvrdé tobolky v HDPE lahvičkách obsahujících 30 (90) tvrdých tobolek. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační čísla:** EU/1/20/1460/001, EU/1/20/1460/002 **Poslední revize textu:** 31.7.2020 **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další podmínky viz www.sukl.cz.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadoucici-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Rozlytrek, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

M-CZ-00000826



Reference: 1. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Data on file. 2. SPC Rozlytrek. 3. De Braud F et al., ESMO 2019, Poster Discussion #1488PD; Ann Oncol 2019; 30 (suppl_5): v602-v660. 10.1093/annonc/mdz260. 4. Doebele RC et al., Lancet Oncol 2020; 21(2): 271-282. 5. Drilon A et al., Lancet Oncol 2020; 21(2): 261-270. 6. Rolfo CD et al., ASCO 2020; J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 3605).

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F,
Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8,
tel.: +420 220 382 111, www.roche.cz

Aktuality z odborného tisku

Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma

Powles T, Park SH, Voog E et al.

N Engl J Med 2020; 383(13): 1218–1230. doi: 10.1056/NEJMoa2002788.



Chemoterapie na bázi platiny je standardní léčbou 1. linie pro pokročilý uroteliální karcinom. Přežití bez progresu a celkové přežití jsou však omezeny rezistencí na chemoterapii. V této studii fáze III byli sledováni nemocní s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, u kterých nedošlo k progresi onemocnění na chemoterapii 1. linie (4–6 cyklů gemcitabin plus cisplatina nebo karboplatina), a byla jim poskytována nejlepší podpůrná péče s udržovací léčbou avelumabem nebo bez něj. Z celkového počtu 700 pacientů, kteří podstoupili randomizaci, přidání udržovacího avelumabu k nejlepší podpůrné péči významně prodloužilo celkové přežití ve srovnání se samotnou nejlepší podpůrnou péčí (kontrola). Celkové přežití po 1 roce bylo 71,3 % ve skupině s avelumabem a 58,4 % v kontrolní skupině (medián celkového přežití 21,4 vs. 14,3 měsíce; 95% interval spolehlivosti (CI) 0,56–0,86; $p = 0,001$). Avelumab také významně prodloužil celkové přežití v populaci pozitivní na PD-L1; celkové přežití po 1 roce bylo 79,1 % ve skupině s avelumabem a 60,4 % v kontrolní skupině (poměr rizik (HR) 0,56; 95% CI 0,40–0,79; $p < 0,001$). Medián přežití bez progresu byl 3,7 měsíce ve skupině s avelumabem a 2,0 měsíce v kontrolní skupině v celkové populaci (HR 0,62; 95% CI 0,52–0,75) a 5,7 měsíce a 2,1 měsíce, v populaci pozitivní na PD-L1 (HR 0,56; 95% CI 0,43–0,73). Výskyt nežádoucích účinků z jakékoli příčiny byl 98,0 % ve skupině s avelumabem a 77,7 % v kontrolní skupině; výskyt nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšší byl 47,4, resp. 25,2 %. Udržovací terapie avelumabem a nejlepší podpůrná péče významně prodloužily celkové přežití ve srovnání s nejlepší podpůrnou péčí samotnou u pacientů s uroteliálním karcinomem, kteří neprogredovali na chemoterapii 1. linie.

Fertility and pregnancy issues in BRCA-mutated breast cancer patients

Lambertini M, Goldrat O, Toss A et al.

Cancer Treat Rev 2017; 59: 61–70. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.07.001.



Mladé ženy s germinální mutací BRCA mají často obtíže s reprodukcí. Těhotenství po léčbě karcinomu prsu obecně sice nezvyšuje riziko recidivy; u pacientů s mutacemi BRCA jsou však k dispozici velmi omezené údaje. Tato studie zkoumala dopad těhotenství na výsledky karcinomu prsu u pacientek se zárodečnými BRCA mutacemi. Jednalo se o mezinárodní, multicentrickou, retrospektivní kohortovou studii. Z 1252 pacientek se zárodečnými mutacemi BRCA (BRCA1 811, BRCA2 430, BRCA1/2 11 pacientek) mělo 195 alespoň jedno těhotenství po diagnóze karcinomu prsu. K umělému přerušení těhotenství došlo u 16 (8,2 %) a spontánním potratům u 20 (10,3 %) pacientek. Mezi 150 pacientkami, které porodily (76,9 %; 170 dětí), se těhotenské komplikace a vrozené anomálie vyskytly ve 13 (11,6 %), resp. ve 2 (1,8 %) případech. Medián sledování byl 8,3 roku. Nebyly pozorovány žádné rozdíly v přežití bez známek onemocnění (poměr rizik (HR) 0,87; 95% interval spolehlivosti (CI) 0,61–1,23; $p = 0,41$) nebo celkovém přežití (HR 0,88; 95% CI 0,50–1,56; $p = 0,66$) mezi kohortami těhotných a netěhotných. Těhotenství po prodělaném karcinomu prsu u pacientek se zárodečnými mutacemi BRCA se zdá být bezpečné, bez zjevného zhoršení prognózy matky a je spojeno s příznivým vývojem plodu.

Addition of androgen-deprivation therapy or brachytherapy boost to external beam radiotherapy for localized prostate cancer: a network meta-analysis of randomized trials

Jackson WC, Hartman HE, Dess RT et al.

J Clin Oncol 2020; 38(26): 3024–3031. doi: 10.1200/JCO.19.03217.



U mužů s lokalizovaným karcinomem prostaty bylo prokázáno, že přidání androgen-deprivační terapie (ADT) nebo brachyterapie (BT) k zevní radioterapii (EBRT) zlepšuje celkové přežití. Zkušenosti z praxe naznačují, že u těch, kteří dostávají BT, je výrazně méně pravděpodobné, že dostanou ADT. Tento systematický přehled identifikoval publikované randomizované studie porovnávající EBRT s nebo bez ADT, nebo EBRT (s nebo bez ADT) s nebo bez BT, které uváděly celkové přežití (OS). Šest studií porovnávalo EBRT s nebo bez ADT ($n = 4\,663$) a tři studie porovnávaly EBRT s nebo bez BT ($n = 718$). Přidání ADT k EBRT zlepšilo OS (poměr rizik (HR) 0,71; 95% interval spolehlivosti (CI) 0,62–0,81), zatímco přidání BT významně OS nezlepšilo (HR 1,03; 95% CI 0,78–1,36).

V této metaanalýze měla EBRT plus ADT lepší OS ve srovnání s EBRT plus BT (HR 0,68; 95% CI 0,52–0,89). Tato zjištění naznačují, že současné vzorce vynechání ADT s EBRT plus BT mohou mít za následek nižší OS ve srovnání s EBRT plus ADT u mužů se středně rizikovým a vysoce rizikovým karcinomem prostaty. ADT by u těchto mužů měla zůstat součástí léčby bez ohledu na způsob podání radioterapie, dokud randomizované důkazy neprokážou opak.

Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer

Wu YL, Tsuboi M, He J et al.

N Engl J Med 2020; [in press]. doi: 10.1056/NEJMoa2027071.



Osimertinib je standardní léčba dříve neléčeného pokročilého nemalobuněčného EGFR pozitivního karcinomu plic (NSCLC). V této dvojité zaslepené studii fáze III byli nemocní po kompletní resekci EGFR pozitivního nemalobuněčného karcinomu plic náhodně rozděleni v poměru 1 : 1 do ramene s osimertinibem (80 mg 1× denně), nebo placebem po dobu 3 let. Celkem bylo randomizováno 682 pacientů (339 ve skupině s osimertinibem a 343 ve skupině s placebem). Primárním cílem bylo zhodnocení přežití bez známek onemocnění u pacientů ve stadiu II až IIIA. Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly přežití bez onemocnění v celkové populaci pacientů se stádiem onemocnění IB až IIIA, celkové přežití a bezpečnost. Po 24 měsících bylo bez známek onemocnění 90 % pacientů ve stadiu II až IIIA ve skupině s osimertinibem (95% interval spolehlivosti (CI) 84–93) a 44 % pacientů ve skupině s placebem (95% CI 37–51) (poměr rizik (HR) pro recidivu nebo smrt v důsledku nemoci 0,17; 99,06% CI 0,11–0,26; $p < 0,001$). V celkové populaci bylo po 24 měsících bez onemocnění 89 % pacientů ve skupině s osimertinibem (95% CI 85–92) a 52 % pacientů ve skupině s placebem (95% CI, 46–58) (HR pro recidivu nebo smrt 0,20; 99,12% CI 0,14–0,30; $p < 0,001$). Mediánu celkového přežití zatím nebylo dosaženo. Zemřelo 29 pacientů (9 ve skupině s osimertinibem a 20 ve skupině s placebem). Závěrem autoři uvádí, že u pacientů s EGFR pozitivním NSCLC ve stadiu IB až IIIA po kompletní resekci bylo přežití bez onemocnění významně delší u těch, kteří dostávali osimertinib, než u těch, kteří dostávali placebo.

Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study

Xu J, Shen L, Bai C et al.

Lancet Oncol 2020; [in press]. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30493-9.



Terapeutické možnosti léčby pokročilého neuroendokrinního nádoru (NET) jsou v současnosti omezené. V této analýze autoři zkoumali účinnost a bezpečnost surufatinibu (HMPL-012, sulfatinib) u pacientů s pankreatickými NET.

SANET-ep je multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III, do níž byli zařazeni nemocní s neresekovatelnými nebo metastazujícími, dobře diferencovanými pankreatickými NET, s progresí po dvou typech předchozí systémové léčby. Pacienti byli randomizováni (2 : 1) do ramene s perorálním podáním surufatinibu v dávce 300 mg denně nebo s podáním placeba a byl povolen přechod na léčbu surufatinibem u pacientů ve skupině s placebem při progresi onemocnění. V období od 9. prosince 2015 do 31. března 2019 bylo 198 pacientů náhodně zařazeno do skupiny surufatinibu ($n = 129$) nebo placeba ($n = 69$). Medián sledování byl 13,8 měsíce (95% interval spolehlivosti (CI) 11,1–16,7) ve skupině užívající surufatinib a 16,6 měsíce (9,2 – nevypočitatelné) ve skupině užívající placebo. Medián přežití bez progresce byl 9,2 měsíce (95% CI 7,4–11,1) ve skupině užívající surufatinib vs. 3,8 měsíce (3,7–5,7) ve skupině užívající placebo (poměr rizik (HR) 0,33; 95% CI 0,22–0,50; $p < 0,0001$). Nejčastějšími nežádoucími účinky souvisejícími s léčbou stupně 3 a více byly hypertenze – u 47 (36 %) ze 129 pacientů ve skupině užívající surufatinib vs. 9 (13 %) ze 68 pacientů ve skupině užívající placebo a proteinurie u 25 (19 %) vs. 0 pacientů. Závažné nežádoucí účinky související s léčbou byly hlášeny u 32 (25 %) ze 129 pacientů ve skupině užívající surufatinib a u 9 (13 %) ze 68 pacientů ve skupině užívající placebo. Úmrtí související s léčbou se vyskytla u tří pacientů ve skupině užívající surufatinib. Závěrem lze říci, že přežití bez progresce bylo významně delší u pacientů užívajících surufatinib ve srovnání s pacienty užívajícími placebo. Tyto výsledky naznačují, že surufatinib může být pro tyto nemocné novou možností léčby.

Články vybrala a komentovala

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče MOÚ, Brno

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

Doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D., Jihlava

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák
MUDr. Roman Goněc

doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwientka, Ph.D., Olomouc
Doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA

doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D., Praha
Andrea Lancia, M.D., Rome
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Ľuboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, Praha

doc. MUDr. Igor Pužanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Michal Staník, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Brno
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., Bratislava

Čestní členové redakční rady

doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jan Klášterský, Brusel
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno

prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2020

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz.

Nakladatel: Care Comm s.r.o., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Odpovědná redaktorka: Ing. Petra Polsen, e-mail: petra.polsen@carecomm.cz

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Irena Kratochvílová.

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2020 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Alexandra Manová, e-mail: alexandra.manova@carecomm.cz, tel.: 420 730 169 422.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <https://redakce.carecomm.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.

Toto číslo vychází 15. 10. 2020

POMÁHÁME, KDE JE POTŘEBA **ERBITUX®**

ERBITUX®
CETUXIMAB



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

Léčivá látka: cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžité a trvalé přerušení léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospasmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychie). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka - noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml nebo 100 ml lahvičku s obsahem 5mg/ml cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 - 8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003, EU/1/04/281/005. **Datum poslední revize textu:** 05/2019.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění.
Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

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

CZ/ERBMCR/0619/0006

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

MERCK



Imunoterapie, která dává šanci více pacientům s těmito onemocněními:



pokročilý maligní melanom – v monoterapii včetně adjuvantní léčby nebo jako součást kombinované léčby^{1,2,3,4}



pokročilý/metastazující NSCLC
– po předchozí chemoterapii^{4,5,6}



pokročilý renální karcinom – v monoterapii nebo jako součást kombinované léčby^{4,7,8}



recidivující/rezistentní Hodgkinův lymfom
– po přechodí léčbě (ASCT a brentuximab vedotin)^{4,9}



rekurentní/metastazující SCCHN – progredující při nebo po léčbě platinovými deriváty^{4,10}



pokročilý/metastazující uroteliální karcinom
– po selhání léčby platinovými deriváty^{4,11,12}



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. Adjuvantní léčba melanomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. Renální karcinom (RCC): monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. Klasický Hodgkinův lymfom (cHL): monoterapie recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN): monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. Uroteliální karcinom (UC): monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Dávkování*:** Monoterapie: buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace) nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom a renální karcinom). Kombinace s ipilimumabem: Melanom: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. RCC: 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby melanomu po dobu max. 12 měsíců. Další podrobnosti viz SPC. **Způsob podání:** Pouze jako i.v. infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívají systémovou imunosupresiv, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilitní ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: neutropenie, únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperglykemie, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem dále i hypotyreóza, hypertyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, muskuloskeletální bolest, horečka, hypoglykémie a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odtrhovacím víčkem; 24 ml koncentrátu ve 24 ml injekční lahvičce s uzávěrem a červeným odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-003. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015 **Datum poslední revize textu:** červenec 2020.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii, kombinaci s ipilimumabem a od 1. 10. 2020 v adjuvanci, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic, klasický Hodgkinův lymfom a skvamózní karcinom hlavy a krku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

1. Weber JS, et al. *Lancet Oncol* 2015;16:375-84. 2. Robert C, et al. *N Engl J Med* 2015;372:320-30. 3. Weber J, et al. *N Engl J Med* 2017;377:1824-1835. 4. Opdivo® (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2020. 5. Brahmer J, et al. *N Engl J Med* 2015 Jul 9;373(2):123-35. 6. Borghaei H, et al. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39. 7. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1803-1813. 8. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2018; 378:1277-1290. 9. Armand P, et al. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:1428-1439. 10. Ferris RL, et al. *Oral Oncology* 2018 (81):45-51. 11. Sharma P, et al. *Lancet Oncol* 2017; 18:312-22. 12. Bedke J, et al. Oral presentation at German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) Annual Meeting 2017.