

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 solídný extrakraniálny nádor detského veku s extrémne heterogénym 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 protokолов. Dinutuximab, chimerická monoklonálna protílátka, 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 pretrváva po ukončení imunoterapie kompletná remisia, traja pacienti dosiahli parciálnu odpovied. 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 neutrotoxicitu. **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 protílátka – 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

Obdžnané/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 neutrotoxicity. **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 malígyne neuroendokrinný nádor vychádzajúci z prekurzorových buniek sympatiku. Ide o najčastejší solídný 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 výnimocné prípady diagnostikované u adolescentov a mladých dospelých [2–4]. Z pohľadu biologického a klinického správania je pre neuroblastóm charakteristická extrémna heterogenita – od nádorov, ktoré spontánne vyzrejú či regredujú aj bez akejkoľvek liečby, až po vysoko agresívne nádory rezistentné na intenzívnu multimodálну liečbu [1]. Stratifikácia pacientov sa riadi medzinárodným stagingovým systémom (International Neuroblastoma Risk Group Staging System – INRGSS), v ktorom sú zohľadňované faktory, ktoré štatistiky signifikantne ovplyvňujú prognózu pacientov: štadium ochorenia, vek v čase diagnózy, histológia a stupeň differenciácie 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, monoklonálou proti GD-2 receptoru. Táto liečba je indikovaná v udržiavacej fáze liečby v 1. líniu 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 nežiadúcich účinkov rôzneho stupňa závažnosti a jeho podávanie patrí do rúk skúseného a edukovaného centra detskej onkológie. Cieľom nášho článku je retrospektívna analýza prvých skúseností s podávaním dinutuximabu a manažovaním nežiadúcich 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 $10 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ 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-histaminičká, antiemetická profylaxia. Pacienti boli počas celej liečby intenzívne monitorovaní a pri nekomplikovanom priebehu bola postupne podporná liečba deeskalovaná (redukcia intravenóznej hydratácie, 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 post-konsolidačnej fáze 1. línie. Priemerný vek pacientov v čase diagnózy bol 2,4 roka (1,1–4,2 roka). Všetci pacienti mali histologicky verifikovaný zle differencovaný neuroblastóm so štrukturálnymi chromozomálnymi aberáciami, dva pacienti mali amplifikovaný protoonkogén *N-MYC*. V čase diagnózy mali štyri pacienti disseminované ochorenie, u jedného pacienta išlo o lokalizované štadium ochorenia. Pacienti boli liečení podľa protokolu HR-NBL1.5/SIOPEN. Všetci pacienti pred začiatkom imunoterapie absolvovali multimodálnu liečbu: indukčná chemoterapia, ± second look operácia, myeloablativná chemoterapia s autológnou 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
štadium	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 štadium, PR – čiastočná odpoveď, SCA – štrukturálne chromozomálne aberácie spojené s agresívnym správaním (strata 1p a 11q, zisk 17q), VGPR – veľmi dobrá čiasťochná 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. línií	IR	HR
amplifikácia <i>N-MYC</i>	–	–
štadium pri recidíve	M	L2
liečba v 2. línií pred imunoterapiou	3× ICE, 3× TVD 2x ThMIBG + topotekan + aPBSCT podpora HD CHT + aPBSCT	resekcia TU 3× ICE, 3× TVD 2x ThMIBG + topotekan + aPBSCT podpora
dosiahnutá odpoveď pred imunoterapiou	CR	CR
imunoterapia	5 cyklov	5 cyklov
follow-up	exitus	exitus

aPBSCT – autológne periférne kmeňové bunky, aPBSCT – transplantácia autológnych periférnych kmeňových buniek, CR – kompletná remisia, HD-CHT – vysokodávková chemoterapia, HR – vysoké riziko, ICE – ifosfamid/karboplatína/etoposid, IR – stredné riziko, L2 – lokalizovaný inoperabilný nádor, M – metastatické štadium, 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 differencovaným

neuroblastómom, s neamplifikovaným *N-MYC*. Pacientka č.1 mala v čase diagnózy 3,9 roka a v prvej línií 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	–	–
bolest'	grade I, II	4	3	5
	grade II, III	0	1	3
prejavy alergie	grade I, II	3	3	10
nepokoj		3	1	1
neurotoxicita		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

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 druholínejovej liečby bolo obom pacientkam podaných 6 cyklov chemoterapie (3x ICE – ifosfamid, karboplatina, etoposid; 3x TVD – topotekan, vinkrisín, doxorubicin); následne absolvovali 2 cykly terapeutického metajodobenzyl-guanidínu s podaním rádiosenzitizéru (topotekan) a podporu autológymi periférnymi kmeňovými bunkami. Pacientke č. 1, ktorá bola v prvej linii liečená ako IR, bola podaná myeloablativná chemoterapia (režim busulfan/melfalan) s autológnou transplantáciou periférnych kmeňových buniek. Pred začiat-

kom imunoterapie boli obe pacientky v kompletnej remízii. Dinutuximab bol podaný v plných dávkach. Pacientka č. 1 bola po ukončení imunoterapie v kompletne remízii, 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 toxicitkým účinkom bola neurotoxicita, ktorá sa rozvinula v priebehu 1. cyklu liečby.

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, hypoalbuminému 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 kontrohami v nemocnici (obr. 1). Nevyhnutnou podmienkou domácej liečby bola dôsledná edukácia rodičov a zdržiavanie sa na miestach s rýchlosťou dostupnosťou do nemocnice.

Diskusia

Heterogenita klinického správania neuroblastómu je podmienená stupňom differenciácie 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 sporadickej 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



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

Tab. 4. Najčastejšie klinické prejavy neuroblastómu.

CELKOVÉ PRÍZNAKY	febriliry, podráždenosť, zvýraznené potenie, únava, neprospevanie, pokles hmotnosti, odmietanie stravy, hypertenzia, sekrečné hnačky, anemický syndróm, syndróm ataxia-opistomyoklonus		
LOKÁLNE PRÍZNAKY	spoločné pre všetky lokality	tuhá nebolestivá rezistence, nebolestivá lymfadenopatia	
	typické pre konkrétnu lokalitu	retroperitoneum/ malá panva	zväčšenie obvodu brucha/vyklenutie brušnej steny, syndróm kompresie miechy, hydronefróza, retencia moču, zápcha, syndróm dolnej dutej žily
		mediastínum/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 uzlky („blueberry muffin“), hepatomegália, hmatné skeletálne infiltráty

lokality 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 resektia nádoru, príp. observácia s ponechaním nádoru alebo jeho rezidua (nádory s priaživými 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 intraspinalnom prerastaní nádoru, obstrukciu 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 myeloablativnou 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 prežívanie (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 monoklonálou 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 $66 \pm 5\%$ zo $46 \pm 5\%$; $p = 0.01$, a 2-ročného OS na $86 \pm 4\%$ zo $75 \pm 5\%$; $p = 0.02$), 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, humánnno-murinnej 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 neprihodí želaný benefit v zlepšení terapeutickej 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 štátia v čase diagnózy a relapsu [28–30]. Niektoré štúdie ukazujú, že imunoterapia v kombinácii s inými liečebnými modaliťami 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, dyspnæ, 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 prejavíť hematologická toxicita (pokles parametrov krvného obrazu), hypoalbumiémia, 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 bolesť. 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, hypoalbumiémiu 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 centrach detskej onkológie s edukovaným personálom pripraveným na zvládanie prípadných nežiaducích 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, Schwart 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-temozolamide 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)30358-5.
- 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) oxodotreotide

Terapie radioligandem pro pacienty s progresivními GEP-NET.

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

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o tom, zda je zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

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

Popis: jeden ml roztoku obsahuje 10 mg Lutatheronu

Indikace: přípravek Lutathera se indikuje k lečení neřešitelných nebo metastazujících, prognosticky a dobré differencovaných (G1 a G2) gastroenteropancreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NET), poznatných 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 podat roztok aminokyselin po dobu 4 hodin. Infuzi roztoku aminokyselin je třeba zahájit 30 minut před započetím infuze přípravku Lutathera. ● Antemetika by měly být podávána před roztečem

aminoacyksam.
Specifické skupiny pacientů: • *Porucha funkce ledvin:* u pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky clearance kreatiningu (CrCl) $\geq 30 \text{ ml/min}$. Pacienti s $\text{CrCl} < 30 \text{ ml / min}$ by neměli být léčeni přípravkem Lutathera. • *Poruch funkce jater:* mírná nebo střední: úprava dávky není nutná. Těžká: pečlivé posouzení přínosu/rizik • *Gennatrie* (≥ 65 let): není nutná úprava dávky. • *Pediatrie* (≤ 18 let): bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny.
Kontraindikace: i) těhotenství nebo podezření na těhotenství anebo pokud těhotenství nebylo vyloučeno.
Varování a bezpečnost opatření: • *Radiační expozice:* podání tohoto přípravku u většiny pacientů pravidelně způsobuje ozáření poměrně vysokou dávkou. Dlouhodobá kumulativní radiační expozice může být spojena se zvýšeným rizikem vzniku rakoviny. Radiační expozici by měla být minimizována - pokud je měly být v minulém kontaktu se zdravotnickým personálem, a spolužádci v domácnosti nejméně 7 dnů po léčbě. • *Heamatologická toxicita:* hematologické hodnocení

pacientu 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 bývají hlášeny po lečbě připravkem Lutathera. • **Renální toxicita:** renální dysfunkce se může objevit při po léčbě přípravkem Lutathera. Případy byly hlášeny po několika letech léčení. Je doporučeno současně podávaného rototoku aminokyselin se snížení radiační expozice leduvin. Lečba Lutatherou u pacientů s hodnotou CrCl <30 ml/min se nedoporučuje. Cestářské sledování renálních funkcí je doporučeno u pacientů s poškozením leduvin s CrCl <30 ml/min. Pro pacienty s CrCl <50 ml/min, by měly být brány v potaz také zvýšené riziko přechodné hyperkalemie způsobené rototkem aminokyselin. • **Hepatobilní toxicita:** lečba připravkem Lutathera u pacientů s poškozením jater by měla být prováděna pouze po pečlivém posouzení průnose/jití. • **Hormonální krize:** u pacientů by měly být sledovány příznaky horomonalní krize způsobené uvolněním bioaktivních láték (pravopédrobodem v obdobku rozpadu nádorů). Analogie somatostatiny, tektutiny, kortikosteroidy a elektrolyty by měly být použity dle indikací. V některých případech se by měla zvážit hospitalizace pacientů přes noc (např. pacienti se špatnou farmakologickou kontrolou symptomů).

Varování a bezpečnostní předání týkají se ochranňování reálného roztoku aminokyselin. **Hyperkalemie**: hladiny draslíku v séru musí být testovány před každou léčbou roztokem aminokyselin. U pacientů s hyperkalemii v anamnéze by mělo být souběžně podávány lečivých přípravků upraveno odpovídajícím způsobem před zahájením léčby infuz. Při podávání infuz aminokyselin je doporučeno monitorování hyperkalemie. Pacient by měl být pečlivě sledován na příznaky hyperkalemie. EKG by měl být provedeno před propuštěním.

- **Fertilita, těhotenství a kojení:** **Těhotenství:** Lutathera je radiofarmakum, proto může způsobit poškození plodu. • **Kojení** podlehlátečník lécibě přípravkem Lutathera nejmí kobjí. Pokud je léčba přípravkem Lutathera zahájena během kojení, kojení by mělo být přerušeno. • **Fertilita:** *Zeny schopné těhotnosti*: Pokud je plánovány podání radiofarmakem ženy schopnou těhotnosti, je nutné získat od svého ženicha souhlas, že se nedostaví menstruaci, jež by těhotnou rozvážat za těhotnost.

- Antikoncepcie: během lečby přípravkom Lutathera se týkají pacientů obojí pohlaví. Muži s lečbou se využívají pro skončení reproduktivního potenciálu a během lečby používají efektivnější anticonceptivum. Dále se používají pro poslední dva až čtyři měsíce po poslední lečbě.

Nežádoucí účinky léků

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

Časté (≥ 1 až $< 10\%$): refrakterní cytopenie s víceliniovou dysplázií (myelodysplas-tic)

Caste (zlat $\alpha < 10^3$): retraktori cytopene s všeobecnou dysplazií (myelopathy-tisk synдром), leukopenie, neutropenie, sekundárni hypotyreóza, hyperglykémie, dehydratace, hypomagnesémie, hyponatremie, poracky spršky, závraty, dysgeusie, bolest hlavy, letargie, synopka, prodloživý QT interval na EKG, hyperpertenze, zaraďnutí, nával horky, hypotenze, dyspnoe, břitění dřenice brácha, příjem, bolest brácha, zácpa, bolest horní poloviny bricha, dyspnesie, gastritida, hyperbilirubinemie, alopecie, muskulokostní bolest, svalové spasmy, akutní poškození ledvin, hematurie, renální selhání, proteinurie, reakce v místě injekce, periferní edém, bolest v místě podání, zimnice, onemocnění podobné chřipce, zvýšená hladina kreatininy v krvi, zvýšena perfudace GHT, AST a LDH v krví, transfuzie.

Méně časté (0,1 až <1%) zahrnují spojivky, infekce dýchacích cest, zánět močového měchýře, zápal plíc, herpес zoster, herpes zoster ophthalmicus, chřipka, tlakotylokový infekce, streptokoková bakteriémie, akutní myeloidní leukémie, akutní leukémie, chronická myelomonocytární leukémie, refraktární cytopenie s jednoliniovou dysplazií, nefrogenní anemie, selhání kostní dřen, trombocytopenická purpura, hypersenzitivita, hypotyreóza, diabetes mellitus, kardiniová krize, hyperparathyreóza, hypoglykémie, hypernatremie, hypofosfatemie, syndrome nadórového rozpadu, hypercalcemie, hypokalemie, hypoalbuminémie, metabolická acidóza, úzost, holicnost, deorientace, mrazenecí, encefalopatie, jater, parézacie, parosmia, somonolence, komprese míchy, pochůzky oka, vertigo, fibrilace slin, palpitace, infarkt myokardu, angina pectoris, kardioangiit, skoč, vazodilatace, senzus periferi části těla, blefedem, ortostatická hypotenze, zánět žlu, bolest v ústech a hlavě, pleurální vypukot, zvýšené vylučování hemi, pocit dušení, suchá ústa, nadýmání, ascites, gastrointestinální bolest, stomatida, hematemoz, bráni diskomfort, střevní obstrukce, kolitida, akutní pankreatitis, rektální krvácení, melečna, bolest dolní poloviny břicha, hematemoz, hemoragický asciites, ileus, snížení pankreatické enzymy, poškození jater, cholesterol, jaterní kongesce, jaterní selhání, vyrážka, suchá kůž, otok obličeje, hyperhidroza, generalizované pruritus, leucokytóze, močová inkontinence, snížena glomerulární filtrace snížená, porucha ledvin, akutní peritoneální selhání, porucha funkce ledvin, rezistence v místě vpuče, hrudní diskomfort, bolesti na hrudi, pyrexie, malostřed, bolest, úmtři, abnormální pocity, snížení hladiny drasivlik v krvi, zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšené hodnoty glykovaného hemoglobinu, snížení hematomat, bilikovina v moči, snížená telesná 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 dřen, polypektomie, telesné postřílení.

Interakce: výnět se podávání dlouhodobé působících analogů somatotropinu po dobu nejméně 4 týdnů před aplikací přípravku Lutathera. V případě potřeby mohou být pacienti léčeni krátké působícími analogy somatotropinu do 24 hodin před podáním přípravku Lutathera. • Během ležby přípravku Lutathera by se neměly podávat vysoké dávky glukokortikoidů. U pacientů s chronickým užíváním glukokortikoidův v anamnéze je potřeba pečlivě ověřit dostatečnou expresi somatotropinových 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: FR 11 137 1226 / 001

Registrační číslo: EU/1/17/1226/001

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

[Dotum ovdje tražiti](#) | Izvor: [www.2020.](#)

Datum revize textu: červenec 2020

Nežádoucí účinky by měly být oznámeny Státnímu ústavu

hlášení nežádoucích účinků:

1

Místní zastoupení

Místní zastoupení

tel.: +420 577 212 140, [mpg@mpg.cz](mailto:mgp@mpg.cz)

 MGF