

Myelodysplastický syndrom, refrakterní anemie a O₂ sensing

Myelodysplastický syndrom (MDS) je často opomíjeným onemocněním, ačkoliv tvoří poměrně významnou část hematologických chorob. Jedná se o klonální poruchu hematopoetické kmenové buňky, která vede k neefektivní krve tvorbě s cytopeniemi v jedné až všech třech řadách a z toho vyplývajícím komplikacím. Rovněž představuje riziko přechodu do ještě agresivnější formy, akutní myeloidní leukemie. Zatímco dříve se na MDS pohlíželo optikou prekancerózy, ve světle nových patofyziologických mechanismů je třeba se na toto onemocnění dívat jako na nádorové.

V čem spočívá hlavní problém myelodysplastického syndromu? Jedná se o onemocnění vyššího věku s mediánem v rozmezí 57–74 let (podle země, z níž data pocházejí). Dělí se podle mezinárodního prognostického skóre (které přiděluje prognostickou kategorii) na onemocnění od velmi dobré prognózy a mediánem přežití 9 let (vč. specifické chromozomální aberace del(5q)) až po velmi špatnou prognózu s mediánem přežití pouze několika měsíců (zejména onemocnění s komplexním karyotypem). Z výše uvedeného se nabízí, že onemocnění bude spjato s genovými (a cytogenetickými) změnami. Rovněž tak pacienti budou zatíženi vzhledem k věku řadou jiných komorbidit, což bude dále limitovat léčebné možnosti. Onemocnění nemusí vzniknout *de novo*, ale také jako sekundární malignita a v tom případě je jeho prognóza ještě horší. Kaplan-Meierovy křivky přežití se pak bez efektivní léčby s časem budou limitně blížit nule.

Stále platí, že jedinou kurativní léčbou nemoci je alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk. Tuto možnost však lze nabídnout velmi malému procentu pacientů, zejména mladším 50 let a jinak zdravým. Přípravné režimy s redukovanou intenzitou sice otevřely okno k transplantacím i vyšším věkovým skupinám do 65 let, ale i zde

jsme limitováni komorbiditami. Alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk (ať již jde o příbuzenskou nebo nepříbuzenskou od dárce z mezinárodního registru) má svá úskalí a relativně vysokou míru úmrtnosti způsobenou zejména oportunními infekcemi nebo reakcí štěpu proti hostiteli.

Postupy léčby u nemocných neindikovaných k alogenní transplantaci hematopoetických buněk jsou cíleny zejména na snížení obtíží vyplývajících z cytopenií (anemie, neutropenie, trombocytopenie) a zpomalení přirozené progresse nemoci do akutní myeloidní leukemie. Vzhledem ke stále nedostatečným možnostem účinné dlouhodobé léčby pro většinu pacientů není divu, že do terapie se vedle tradičních léků – hypometylačních (azacitidin, decitabin), imunosupresivních (anti T-lymfocytární globulin, cyklosporin A) a imunomodulačních (lenalidomid) – dostávají nové molekuly zaměřené proti novým cílům. Nejčastějším problémem MDS je výskyt refrakterní anemie. U části nemocných (zejména těch s nízkou hladinou erytropoetinu) může být účinná léčba rekombinantním erytropoetinem, u zbývajících pacientů se ale neobejdeme bez opakovaných transfuzí.

Mezi nové léky se rovněž řadí roxadustat, inhibitor prolylhydroxylázy hypoxií indukovatelného faktoru (HIF). Toto konstatování mi poskytuje příležitost zmínit se dodatečně o laureátech Nobelovy ceny za fyziologii nebo medicínu v roce 2019 (jak jsem již učinil v roce 2018 a za chemii v roce 2020), jejichž objevy jsou významné i pro výzkum v onkologii. Cenu obdrželi William G. Kaelin Jr., Sir Peter J. Ratcliffe a Gregg L. Semenza za objev, jak buňky detekují a adaptují se na změny dostupnosti kyslíku. Laureáti popsali molekulární procesy, které regulují aktivitu genů v odpovědi na měnící se koncentraci kyslíku. Objevili tak mechanismy pro jedny z nejdůležitějších adaptivních procesů života. Je-

jich objevy vybudovaly základ pro nové strategie léčby anemie, nádorů a jiných nemocí.

Klíčem k adaptaci na hypoxii je nárůst hladiny erytropoetinu (EPO), který vede ke zvýšené produkci erytrocytů. Semenza a Ratcliffe zkoumali O₂ dependentní regulaci genu EPO a zjistili, že mechanismus vnímání kyslíku je přítomen prakticky ve všech tkáních. Semenza objevil v kultivovaných jaterních buňkách proteinový komplex, který se vázal na segment DNA způsobem závislým na kyslíku, a nazval jej hypoxia-inducible factor (HIF). Ukázalo se, že HIF se skládá ze dvou DNA vázajících proteinů (transkripčních faktorů) HIF-1 α a ARNT (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, také HIF-1 β).

Když je hladina kyslíku vysoká, v buňkách je velmi málo HIF-1 α . Když je hladina kyslíku nízká, množství HIF-1 α roste a váže se na gen EPO a ostatní HIF-vázající DNA segmenty. Za normálních hladin kyslíku je HIF-1 α degradován proteazomem poté, co se na něj naváže peptid ubiquitin. A nyní přichází Kaelin, který se v rámci onkologického výzkumu věnoval von Hippel-Lindau (VHL) syndromu. Kaelin prokázal, že VHL gen kóduje protein, který předchází rozvoji nádorů a že nádorové buňky bez funkčního VHL genu exprimují vysoké hladiny hypoxií regulovaných genů, zatímco pokud byl VHL gen do buněk znovu vložen, dochází k normalizaci jejich hladin. VHL protein je tedy zapojen do mechanismů kontrolujících odpověď na hypoxii. Ratcliffe následně prokázal, že VHL interaguje s HIF-1 α a je potřebný pro jeho degradaci za normálního tlaku kyslíku.

Stále však nebylo jasné, jak hladina O₂ reguluje interakci mezi VHL a HIF-1 α . V roce 2001 Kaelin i Ratcliffe publikovali články, v nichž prokázali, že za normálního tlaku kyslíku jsou dvě hydroxylové skupiny navázány na specifické pozice HIF-1 α . Tato modifikace nazvaná prolylhydroxylace umožňuje vazbu VHL na

HIF-1 α a následně jeho rychlou degradaci. A jsme zpět u enzymů senzitivních na kyslík, prolylhydroxyláz, na které cílí nové inhibitory, stabilizátory HIF, testované v léčbě anemií. Kyslíkem regulované buněčné mechanismy mají klíčovou roli v růstu nádorů. Reakce na hladinu kyslíku stimulují vznik nových cév, neoangiogenezi, a modulují metabolismus k efektivnější proliferaci nádorových buněk. Univerzitní laboratoře i farmaceutické společnosti se zaměřují na vývoj nových léků, které u řady nemocí interferují s mechanismem reakce na hladinu kyslíku prostřednictvím jeho aktivace nebo blokády.

Je zjevné, že farmakologický vývoj nových léků může navazovat až na identifikaci nemoci, její podrobný popis a klasifikaci a hluboké porozumění patofyziologickým mechanismům jejího vývoje, respektive příslušným fyziologickým regulacím, které mohou identifikovat vhodné léčebné cíle. Jako analogii si dovoluji prezentovat medicínský vývoj u neoplazie z blastických plazmacytoidních dendritických buněk (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN), velmi vzácné malignity dříve nazývané CD4⁺56⁺ leukemie z dendritic-

kých buněk typu DC2, kterou naše skupina jako první v ČR popsala v roce 2009 na dvou klinických případech. První zmínky o existenci možné nové nemoci ve světové literatuře lze vystopovat v roce 1999. Tehdy nebyla známa žádná účinná léčba tohoto onemocnění, používaly se empiricky postupy analogické s jinými hematologickými malignitami. Po časně odpovědi na více či méně intenzivní léčbu (od režimů CHOP až po alogenní transplantaci krvetvorby) však dlouhodobá prognóza nemocných nebyla dobrá. Naše imunofenotypizace maligních buněk prokázala expresi antigenu CD123, receptoru interleukinu 3 α , znak plazmacytoidních dendritických buněk. Tento receptor se ukázal být vhodným léčebným cílem. V té době již byla souběžně testována nová molekula, difteria toxin vázaný na IL-3 a BPDCN s expresí CD123 se ukázala jako ideální cíl pro tuto látku. Tagraxofusp-erzs (autor neodpovídá za vyslovitelnost tohoto názvu) je nyní schváleným lékem pro terapii BPDCN, který je u části nemocných indikován jako „bridge-to-transplant“, i když na dlouhodobá data přežití si ještě budeme muset pár let počkat.

Pokud srovnáme vývoj u jiných hematologických malignit a podíváme se na křivky přežití, u potenciálně vyléčitelných onemocnění dlouhodobé 5leté přežití např. u difuzního velkobuněčného B lymfomu již překročilo hranici 60 % díky implementaci protilátky anti-CD20 do léčby a u Hodgkinova lymfomu v časných stadiích 90 % díky efektivním kombinacím sedmi cytostatik. Rychlost poklesu křivek se zcela zásadně snížila u chronických onemocnění, jakými jsou chronická lymfatická leukemie a mnohočetný myelom díky zcela novým protilátkám a molekulám zaměřeným proti novým cílům. Dřívější záblesky naděje pro pacienty se změnily v reálnou možnost nebo racionální očekávání dosažení dlouhodobé remise nebo vyléčení z maligního onemocnění. Ačkoliv v současnosti i přes rychlý pokrok pravděpodobně nelze mít takto vysoká očekávání u nových molekul v léčbě myelodysplastického syndromu, vyčkejme s rozumným optimismem výsledků dlouhodobých dat klinických studií a držme palce!

*prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
Onkologická klinika
LF UP a FN Olomouc*

CABOMETYX®

PRVNÍ A JEDINÁ MONOTERAPIE S VYŠŠÍ ÚČINNOSTÍ NEŽ SUNITINIB

v 1. linii mRCC*^{1,2}

Při srovnatelném bezpečnostním profilu²

**ÚHRADA
v 1.* a 2. linii
mRCC**

 **IPSEN**
Innovation for patient care

CMX-CZ-000202

* u pacientů se střední a špatnou prognózou

1. Press Release "Health Canada Approves Ipsen's CABOMETYX® (cabozantinib) for the First-Line Treatment of Adults with Advanced Renal Cell Carcinoma"; published online: Oct 15, 2019
2. Choueiri, Toni K et al. "Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update." European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990) vol. 94 (2018): 115-125. doi:10.1016/j.ejca.2018.02.012

mRCC - metastatický karcinom ledvin

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV PŘÍPRAVKU: CABOMETYX® 20 mg, 40 mg nebo 60 mg potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Jedna potahovaná tableta obsahuje cabozantinibi malas v množství ekvivalentním cabozantinibum 20 mg, 40 mg nebo 60 mg. **INDIKACE:** jako monoterapie k léčbě pokročilého karcinomu ledvin (RCC) v první linii u dospělých se středním nebo špatným rizikovým profilem a u dospělých, kteří už absolvovali terapii cílenou na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Jako monoterapie k léčbě hepatocelulárního karcinomu (HCC) u dospělých, kteří byli dříve léčeni sorafenibem. V kombinaci s nivolumabem k léčbě pokročilého renálního karcinomu v první linii u dospělých pacientů. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Tablety CABOMETYX® a tobolky s obsahem cabozantinibu nejsou bioekvivalentní a nelze je vzájemně zaměňovat. Monoterapie: doporučená dávka je 60 mg jednou denně. V kombinaci s nivolumabem: doporučená dávka přípravku CABOMETYX® je 40 mg jednou denně v kombinaci s nivolumabem podávaným intravenózně v dávce 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny. Léčba suspektních nežádoucích účinků si může vyžádat dočasné přerušení léčby a/nebo snížení dávky. Tablety se polykají celé, nerozdrcené. Pacienti mají být poučeni, aby nic nejedli nejméně 2 hodiny před a hodinu po užití přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY:** Opatrnosti je třeba dbát při současném použití se silnými inhibitory CYP3A4 (ritonavir, itraconazol, erythromycin, klarithromycin, grepový džus), substráty P-gp (např. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran-etexilát, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol či tolvaptan) a s inhibitory MRP2. Je potřeba se vyhnout dlouhodobému souběžnému podávání silných induktorů CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital) nebo rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. Účinek cabozantinibu na farmakokinetiku antikoncepčních steroidů se nejišťoval. Protože není možné garantovat nezměněný antikoncepční účinek, doporučuje se používat další antikoncepční metodu, jako například bariérovou. V případě kombinace s warfarinem mají být sledovány hodnoty INR. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky byly: anémie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, hypomagnezémie, hypokalemie, hypoalbuminémie, dysgeuzie, bolest hlavy, závrať, hypertenze, hemoragie, dysfonie, dyspnoe, kašel, průjem, nauzea, zvracení, stomatitida, zácpa, bolest břicha, dyspepsie, bolest v epigastriu, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, bolest v končetinách, únava, zánět sliznic, astenie, periferní edém, snížení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina ALT a AST. Komplexní seznam nežádoucích účinků při použití v monoterapii a v kombinaci s nivolumabem viz úplné SPC. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Protože se většina nežádoucích účinků projeví na začátku léčby, lékař má pacienta pečlivě sledovat během prvních 8 týdnů léčby, aby posoudil, zda je odůvodněná úprava dávky. Je třeba věnovat pozornost těmto stavům, které mohou nastat: abnormality funkčních testů jater, jaterní encefalopatie, perforace a píštěle, gastrointestinální poruchy, tromboembolické příhody, hemoragie, aneurysmata a arteriální disekce, trombocytopenie, komplikace hojení ran, hypertenze, osteonekróza, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, proteinurie, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie, prodloužení QT intervalu, porucha funkce štítné žlázy, abnormality biochemických laboratorních testů. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Těhotenství: Kabozantinib lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu cabozantinibem. Kojení: Kvůli možnému poškození dítěte musí matka kojení přerušit během léčby cabozantinibem a alespoň po dobu 4 měsíců po ukončení léčby. **Fertilita:** Z neklinických bezpečnostních hodnocení vyplývá, že fertilita mužů i žen může být zhoršená léčbou cabozantinibem. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 4 roky. **UCHOVÁVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **VELIKOST BALENÍ:** 30 tablet (HDPE lahvička). **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/16/1136/002, EU/1/16/1136/004, EU/1/16/1136/006. **DATUM REVIZE TEXTU:** červen 2021.

Ke dni tisku tohoto materiálu je výdej přípravku vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen ze zdravotního pojištění.

Před předepsáním přípravku se seznáme s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.