THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Prognostické a prediktivní faktory meningeomů mozku

Kardiovaskulárne komplikácie u pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek – úloha kardiomarkerov

Fatal myocarditis after the first dose of nivolumab

Společnost Pierre Fabre Medicament s.r.o. se stala partnerem České onkologické společnosti ČLS JEP.

Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 35 | 2022 | číslo 6

TECENTRIQ®
atezolizumab

PRODLUŽTE SVÝM PACIENTŮM ŽIVOT[2]

Prodlužuje celkové přežití na **19,2 měsíců.**[2]

1. LINIE POKROČILÉHO NEBO NERESEKOVATELNÉHO HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU[1]

ÚHRADA od 1. 7. 2022[3]

Zkrácená informace o přípravku TECENTRIQ 840 mg a 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok. Účinná látka: atezolizumabum. **Indikace:** *Uroteliální karcinom:* Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 ≥ 5 %. * *Časné stadium nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC):* Přípravek Tecentriq v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s NSCLC s vysokým rizikem rekurence onemocnění, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na ≥ 50 % nádorových buněk (TC) po úplné resekci a chemoterapii na bázi platiny a kteří nemají NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. *Metastazující NSCLC:* 1) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu. 2) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby. 3) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK. 4) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), kteří mají nádory s expresí PD-L1 na ≥ 50 % TC nebo ≥ 10 % na tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. *Malobuněčný karcinom plic:* Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněčného karcinomu plic. *Triple negativní karcinom prsu:* Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory mají expresi PD-L1 ≥ 1 % a kteří nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění. *Hepatocelulární karcinom:* Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří dosud neužívali systémovou léčbu. **Dávkování:** doporučená dávka přípravku Tecentriq je buď 840 mg podávaná intravenózně každé dva týdny, nebo 1 200 mg podávaná intravenózně každé tři týdny nebo 1 680 mg podávaná intravenózně každé čtyři týdny (blíže viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). Při podávání přípravku Tecentriq v kombinované terapii viz také úplné informace pro předepisování kombinované terapie. **Způsob podání:** Přípravek Tecentriq je pro intravenózní podání. Infuze nesmí být podávány jako intravenózní injekce nebo bolus. Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Doporučuje se, aby pacienti s neresekovatelným, pokročilým nebo metastazujícím karcinomem byli léčeni přípravkem Tecentriq, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu, k progresi onemocnění nebo k nezvládnutelné toxicitě (blíže viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). * U pacientů v časném stadiu NSCLC je doporučena léčba po dobu 1 roku do rekurence onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Snižování dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravy dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti léčení přípravkem Tecentriq v monoterapii v první linii UK, * v časném stadiu NSCLC a v první linii metastazujícího NSCLC, a pacienti léčení přípravkem Tecentriq v kombinované terapii s dříve neléčeným TNBC mají být k léčbě vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány v pacientově dokumentaci. ***Byly pozorovány imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém.*** Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podpůrné péče. Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně podmíněných nežádoucích reakcí a doporučení pro léčbu naleznete v SPC. Všichni lékaři, kteří předepisují přípravek Tecentriq, musejí dobře znát Pokyny a informace pro lékaře týkající se léčby. Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby ji nosil stále u sebe. *Opatření specifická dle onemocnění: Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u hepatocelulárního karcinomu:* Pacienti léčení bevacizumabem mají zvýšené riziko krvácení a u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem byly hlášeny případy těžkého gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s HCC je před zahájením léčby kombinací atezolizumabu s bevacizumabem třeba provést screening jícnových varixů a jejich následnou léčbu dle klinické praxe. Při léčbě atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem se může rozvinout diabetes mellitus. Je třeba, aby lékaři před léčbou atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem a pravidelně během této léčby monitorovali glykémii podle klinické indikace. *Použití atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem u metastazujícího triple negativního karcinomu prsu:* Neutropenie a periferní neuropatie vyskytující se v průběhu léčby atezolizumabem a nab-paklitaxelem mohou být reverzibilní při přerušení podávání nab-paklitaxelu. *Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u metastazujícího neskvamózního NSCLC:* Pacienti, u kterých zobrazovací metody prokázaly zřetelnou infiltraci nádorových buněk do velkých hrudních cév nebo zřetelnou kavitaci plicních ložisek, byli vyloučeni z pivotní klinické studie IMpower150 po zjištění několika případů fatálního krvácení do plic, které je známým rizikovým faktorem léčby bevacizumabem **Klinicky významné interakce:** S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické lékové interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 10 %) monoterapie byly únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, vyrážka, horečka, kašel, průjem, dušnost, artralgie, astenie, bolest zad, zvracení, infekce močových cest a bolest hlavy. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byly u pacientů s různým typem nádorů anémie, neutropenie, nauzea, únava, alopecie, vyrážka, průjem, trombocytopenie, zácpa, snížená chuť k jídlu a periferní neuropatie. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u < 10 % pacientů, zahrnovaly hypotyreózu. U < 5 % pacientů se vyskytly: pneumonitida, kolitida, hepatitida, diabetes mellitus (u pacientů s HCC, kteří dostávali atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem) a hypertyreóza. U < 1 % pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, zánět hypofýzy, diabetes mellitus (při podání atezolizumabu v monoterapii), meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida, myozitida a těžké kožní nežádoucí účinky. Vzhledem k mechanismu účinku atezolizumabu se mohou objevit další potenciální imunitně podmíněné nežádoucí účinky, včetně neinfekční cystitidy. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu. **Balení přípravku:** 1 injekční lahvička s uzávěrem z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem s šedým nebo tyrkysovým plastovým odtrhávacím víčkem obsahující 14 ml nebo 20 ml koncentrátu pro infuzní roztok. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/17/1220/001 a EU/1/17/1220/002. **Datum registrace:** 21. 09. 2017 **Datum poslední úpravy textu Zkrácené informace o přípravku:** 01. 07. 2022 **Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na https://www.sukl.cz. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek TECENTRIQ 1200MG INF CNC SOL 1X20ML (kód SÚKL: 0222461) je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii, dále v monoterapii v první linii léčby metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých pacientů, jejichž nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS větším nebo rovným 50 %; nebo s expresí PD-L1 na ≥ 50 % nádorových buňkách nebo ≥ 10 % tumor infiltrujících imunitních buňkách, a kteří zároveň nejsou vhodní k léčbě pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií tvořenou pemetrexedem a platinovým derivátem a v kombinaci s bevacizumabem v léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem s jaterní funkcí hodnocenou skóre A dle Child-Pughovy klasifikace, kteří dosud neužívali systémovou léčbu a u kterých lokoregionální léčba nepředstavuje léčebnou možnost. Další podmínky úhrady viz www.sukl.cz. O úhradě v dalších indikacích zatím nebylo rozhodnuto. Léčivý přípravek TECENTRIQ 840MG INF CNC SOL 1X14ML (kód SÚKL: 0238583) není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Tecentriq, 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/. ** Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.*

Reference: 1. SPC Tecentriq v aktuálním znění na www.sukl.cz. **2.** Finn: Presentation ASCO GI 2021.
3. https://www.sukl.cz/leciva/souhrny-k-hz-2022 - hodnotící zpráva ze dne 27. 5. 2022.

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

M-CZ-00002484

Editorial

Když se klinického nebo radiačního onkologa zeptáme, jaké primární nádory mozku jsou nejčastější, odpovědí bude nejspíš „glioblastomy, jedná se bohužel současně i o nejagresivnější tumory". Případně by onkolog doplnil, že incidence je 3–4 pacienti na 100 000 obyvatel, což glioblastomy naštěstí řadí mezi vzácná onemocnění. Ve skutečnosti jsou ale nejčastějšími primárními nádory mozku meningeomy. Dle reportů Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) mají až trojnásobně vyšší incidenci a celkově tvoří až jednu třetinu všech primárních nádorových onemocnění CNS, především u starších pacientů. S velkou částí těchto pacientů se nicméně onkologové v rámci rutinní praxe vůbec nesetkají, neboť jsou po úspěšné kurativní operaci v dispenzarizaci neurochirurgů nebo neurologů. Tak jako u jiných nádorových onemocnění léčených s kurativním záměrem platí, že je nutné indikovat adekvátně agresivní terapii nutnou k dosažení kurativního efektu léčby, ale zároveň se snažit o co nejšetrnější postupy se snahou minimalizovat dlouhodobé nežádoucí účinky a *de facto* iatrogenní poškození u vyléčeného pacienta (přičemž lokální recidivu lze ale považovat za nejzávažnější „toxicitu" kurativní léčby). Jak shrnuje přehledový článek Prognostické a prediktivní faktory meningeomů mozku publikovaný v tomto čísle časopisu Klinická onkologie, právě vyhodnocení různých nových prognostických, příp. prediktivních, biomarkerů může identifikovat podskupinu pacientů se zdánlivě nízkorizikovým meningeomem grade I, u kterých je větší riziko recidivy a kteří by měli být indikováni k pooperační onkologické léčbě. Stejně tak je možné identifikovat podskupinu pacientů s histologicky agresivnějším tumorem (grade II, příp. III), u kterých je ale relativně menší riziko následné recidivy a u kterých by mohly být např. voleny menší dávky radioterapie v rámci pooperačního adjuvantního ozáření. Právě radioterapie je široce diskutována ve zmiňovaném přehledovém článku s uvedením různých technik a taktik ozáření meningeomů. Slibnými postupy pro uvedenou stratifikaci pacientů mohou být stanovení metylačního profilu nádorů, estrogenových receptorů nebo stanovení Ki-67/MIB-1 indexu, příp. miRNA.

doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno

Obsah | Contents

Editorial 431

PŘEHLEDY | REVIEWS

Fekální mikrobiální transplantace – nová možnost ovlivnění výsledků terapie onkologických pacientů 436
Fecal microbiota transplantation – new possibility to influence the results of therapy of cancer patients
Křížová Ľ., Benešová I., Špaček J., Petruželka L., Vočka M.

Prognostické a prediktivní faktory meningeomů mozku 441
Prognostic and predictive factors of brain meningiomas
Palička M., Wozniaková M., Knybel L., Cvek J.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Comparison of the efficiency of peripheral blood stem cell apheresis on the blood cell separators 448
Porovnání účinnosti aferézy periferních kmenových buněk na separátorech krevních buněk
Filonenko K., Zarutska V. Martynchyk A., Kushchevyi Y., Stepanishyna Y., Kriachok I.,

Kardiovaskulárne komplikácie u pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek – úloha kardiomarkerov 454
Cardiovascular complications among hematopoietic cell transplantation survivors – the role of cardiomarkers
Harvanová Ľ., Lábska V., Bojtárová E., Hrubiško M., Bátorová A., Dúbrava J., Gergeľ J., Mladosievičová B.

Reconstruction and analysis of circRNA-miRNA-mRNA network in the pathology of lung cancer 461
Rekonstrukce a analýza sítě circRNA-miRNA-mRNA v patologii karcinomu plic
Hashemi N., Jamshidian A. , Babaei S., Khazraei-Monfared A., Sayadi A.

Advantages and limitations of 3D organoids and *ex vivo* tumor tissue culture in personalized medicine for prostate cancer 473
Výhody a omezení 3D organoidů a ***ex vivo*** kultivace nádorových tkání v personalizované medicíně pro karcinom prostaty
Mickova A., Morong M., Levkova M., Kurfurstova D., Kharaishvili G., Uberall I., Student V. jr., Student V., Drapela S., Soucek K., Bouchal J.

Detailní informace k jednotlivým indikacím naleznete ve zkrácených informacích o přípravku, které jsou uvedeny níže, nebo na www.sukl.cz

*V kombinaci s chemoterapií

ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. Složení: Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace*:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) 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 metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. Maligní mezoteliom pleury (MPM): v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředléčených 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; v kombinaci s kabozantinibem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých. 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. Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC): v kombinaci s ipilimumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu u dospělých. Uroteliální karcinom (UC): monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. Adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s uroteliálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1 %. Skvamózní karcinom jícnu (ESCC): monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny, v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1 %. Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junkce (EC nebo GEJC): monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJC po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junkce (GEJ) nebo jícnu: v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, GEJ nebo jícnu, jejichž nádory exprimují PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 5. **Dávkování a způsob podání*:** 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, renální karcinom a MIUC), u adjuvantní léčby EC nebo GEJC 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny po dobu prvních 16 týdnů a následně 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny. Kombinace s ipilimumabem: ***Melanom:*** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 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. ***MPM:*** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. ***RCC:*** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 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. ***dMMR/MSI-H CRC:*** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny. ***ESCC:*** 3 mg/kg nivolumabu každé 2 týdny, resp. 360 mg nivolumabu každé 3 týdny i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. Kombinace s kabozantinibem: ***RCC:*** 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg nivolumabu i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. Kombinace s ipilimumabem a chemoterapií: ***NSCLC:*** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. Kombinace s chemoterapií: ***ESCC:*** 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny i.v. infuzí (30 min) s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny. ***Adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu:*** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny nebo 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby po dobu max.12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci, adenokarcinomu žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progrese nebo nepřijatelné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se dávka kortikosteroidů snižuje postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2, s aktivními mozkovými metastázami, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky*:** *Velmi časté:* infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, periferní neuropatie, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, únava, horečka, otok, lymfopenie, hyperglykemie, anemie, hyponatremie, hypoalbuminemie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperkalemie, hypokalcemie, leukopenie, hypomagnesemie, neutropenie trombocytopenie, hypokalemie, hypoglykemie, hyperkalcemie; u kombinace s ipilimumabem, příp. chemoterapií dále i pneumonie, hypotyreóza, hypertyreóza, závrať, hypertenze, kolitida, suchá kůže, artralgie, muskuloskeletální bolest, zvýšený celkový bilirubin a zvýšené transaminázy; *u kombinace s kabozantinibem* dále i dysgeusie, dysfonie, stomatitida, dyspepsie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, svalové spasmy, proteinurie, hypofosfatemie, hypermagnezemie, hypernatremie a snížená tělesná hmotnost. 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. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-004. **Datum poslední revize textu:** září 2022. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii, v kombinaci s ipilimumabem a v adjuvanci, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic v monoterapii i v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií, klasický Hodgkinův lymfom, skvamózní karcinom hlavy a krku, skvamózní karcinom jícnu v monoterapii, maligní mezoteliom pleury v kombinaci s ipilimumabem, kolorektální karcinom v kombinaci s ipilimumabem a karcinom jícnu nebo GEJ v adjuvanci.

Název přípravku: YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. Složení: Ipilimumabum 5 mg v 1 ml koncentrátu. **Terapeutické indikace*:** Melanom: monoterapie pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších; v kombinaci s nivolumabem léčba pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): v kombinaci s nivolumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny léčba metastazujícího NSCLC v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. Maligní mezoteliom pleury (MPM): v kombinaci s nivolumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředléčených dospělých. Renální karcinom (RCC): v kombinaci s nivolumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC): v kombinaci s nivolumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu u dospělých. Skvamózní karcinom jícnu (ESCC): v kombinaci s nivolumabem k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1 %. **Dávkování a způsob podání*: Melanom:** *Monoterapie:* Indukční režim: 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Celý indukční režim (4 dávky) je třeba dodržet dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. *Kombinace s nivolumabem:* 3 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) s 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab v monoterapii i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **NSCLC:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů v kombinaci s nivolumabem 360 mg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. **ESCC:** 1 mg/kg ipilimumabu každých 6 týdnů i.v. infuzí (30 min) s nivolumabem 3 mg/kg každé 2 týdny i.v. infuzí (30 min), resp. 360 mg každé 3 týdny. **MPM:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů s nivolumabem 360 mg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny. **RCC:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) s nivolumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny. U kombinované léčby léčba pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u NSCLC, MPM a ESCC po dobu max. 24 měsíců. Další podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat GIT, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno průjem, zvýšenou frekvenci stolic, krvavou stolici, zvýšení jaterních testů, vyrážku a endokrinopatii považovat za zánětlivé a související s ipilimumabem. U pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde je další imunitní aktivace potenciálně bezprostředně život ohrožující, se přípravek nemá podávat. **Interakce:** Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Použití antikoagulancií zvyšuje riziko GIT krvácení; pacienti se souběžnou léčbou antikoagulancii musí být pečlivě monitorováni. Těhotenství a kojení: Ipilimumab se nedoporučuje podávat během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. **Nežádoucí účinky*:** *Velmi časté:* snížená chuť k jídlu, průjem, zvracení, nauzea, vyrážka, pruritus, únava, reakce v místě injekce, pyrexie, v kombinaci s nivolumabem, příp. chemoterapií dále i infekce horních cest dýchacích, pneumonie, hypotyreóza, hypertyreóza, bolest hlavy, závrať, hypertenze, dyspnoe, kašel, kolitida, bolest břicha, zácpa, suchá kůže, artralgie, muskuloskeletální bolest, otok, horečka, zvýšení AST, ALT, celkového bilirubinu, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, dále hyperglykémie, hypoglykémie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie, hypokalcemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie, hyperkalcemie. *Další nežádoucí účinky – 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. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. D**atum poslední revize textu:** září 2022. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii i kombinaci s nivolumabem, pokročilý renální karcinom v kombinaci s nivolumabem, nemalobuněčný karcinom plic v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií, maligní mezoteliom pleury v kombinaci s nivolumabem a kolorektální karcinom v kombinaci s nivolumabem.

Výdej těchto léčivých přípravků je vázán na lékařský předpis. Dříve, než je předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění příslušného Souhrnu údajů o přípravku. Podrobné informace o těchto přípravcích jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) http://ema.europa.eu nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r. o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, tel.: +420 221 016 111, www.bms.com/cz.

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

Reference: Opdivo® (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2022; Yervoy® (ipilimumab), Souhrn údajů o přípravku, 2022.

Bristol Myers Squibb™

7356-CZ-2200227

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Benign lymphoid hyperplasia mimicking oligometastasis from non-small cell lung cancer after stereotactic ablative radiotherapy **482**
Benigní lymfoidní hyperplazie imitující oligometastázu nemalobuněčného karcinomu plic po stereotaktické ablační radioterapii
Hama Y., Tate E.

Fatal myocarditis after the first dose of nivolumab **486**
Fatální myokarditida po první dávce nivolumabu
Zomborska E., Kasperova S., Slopovsky J., Pazderova N., Kasperova B., Penz P., Nyitrayova O., Salek T., Porsok S., Mladosievicova B., Mego M.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE **494**

AKTUALITA Z BRNĚNSKÝCH ONKOLOGICKÝCH DNŮ | REPORT FROM BRNO ONCOLOGY DAYS

Souhra klinické onkologie, radiační onkologie a chirurgie v léčbě pacientů s nádory GIT **498**
Michnová K.

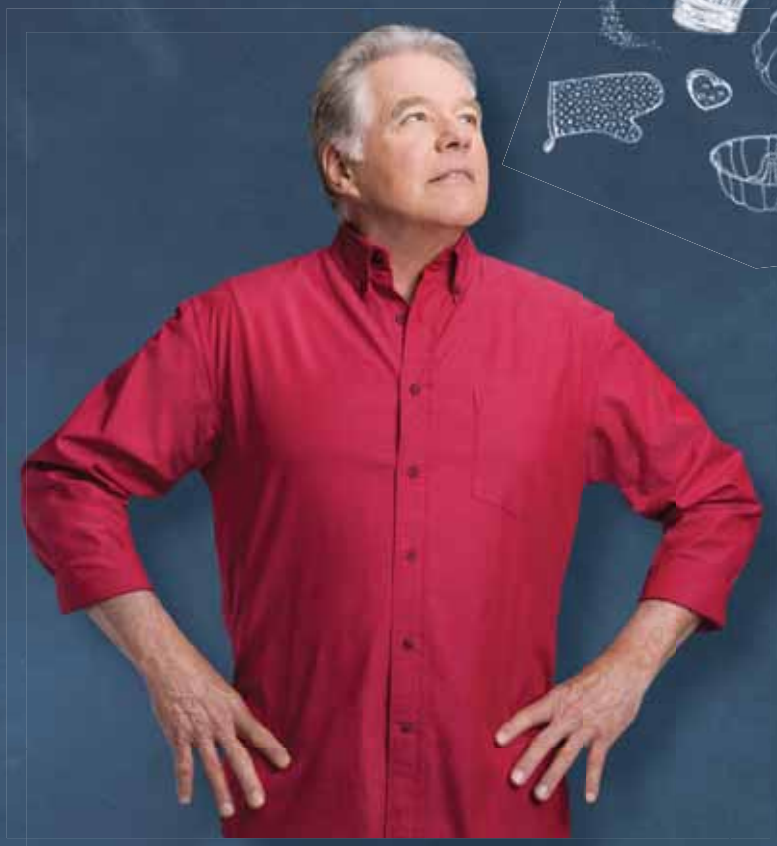
LÉKOVÝ PROFIL | DRUG PROFILE

Tebentafusp **502**
Vokurka S.

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 terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek.

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

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

SERVIER
moved by you

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®

SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE*:** V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluorpyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální junkce, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění.** **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m^2/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m^2 dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m^2 dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m^2 dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena.** V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušení dávkování, opětovné zahájení léčby a snížení dávky viz Souhrn údajů o přípravku.** **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** Útlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10^9/l, počet trombocytů < 75 × 10^9/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. *Gastrointestinální toxicita:* antiemetika, léky proti průjmu a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. *Porucha funkce ledvin:* Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu).** Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf**; pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. *Porucha funkce jater:* přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. *Proteinurie:* doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. *Pomocné látky:* laktosa. **INTERAKCE*:** Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA*. TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ*:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE*:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** *Velmi časté:* Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgeuzie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinemie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, 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, střevní infekce, plicní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická sepse**, infekce horních cest dýchacích, konjuktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxicita, dysestezie, hyperestezie, hypestezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, závrať, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zrudnutí, plicní 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, bukální polyp, krvácení dásní, glositida, periodontální nemoc, onemocnění zubu, říhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, biliární 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 změn tělesné teploty, xeróza, diskomfort**, 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:* hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ*:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ*:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 12/2020. 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-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni. Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf

18LNC105CZ

Fekální mikrobiální transplantace – nová možnost ovlivnění výsledků terapie onkologických pacientů

Fecal microbiota transplantation – new possibility to influence the results of therapy of cancer patients

Křížová Ľ.[1], Benešová I.[2], Špaček J.[1], Petruželka L.[1], Vočka M. [1]

[1] Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze
[2] Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Východiska: Střevní mikrobiom je zcela zásadní pro fungování lidského těla, ovlivňuje nejen metabolizmus a trávení, ale také imunitní a neurobehaviorální systém. Složení lidského střevního mikrobiomu je v posledních letech předmětem zájmu řady vědeckých týmů po celém světě, čemuž napomáhá i rychlý rozvoj metod molekulární genetiky. Dysbalance střevního mikrobiomu (tzv. dysbióza) může napomáhat rozvoji řady patologických stavů, jako jsou autoimunitní nemoci, nebo se může uplatňovat v procesu kancerogeneze. Výzkum mikrobiomu v onkologii se zatím nejvíce zaměřuje na vliv složení střevního mikrobiomu na účinnost terapie inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce. Ukazuje se, že rozdíly v relativním zastoupení jednotlivých bakteriálních kmenů a celková diverzita mikrobiomu u pacientů léčených inhibitory kontrolních bodů souvisí s účinností této terapie. Řada projektů se v současné době zabývá možností manipulace se složením střevního mikrobiomu, a to zejména pomocí fekální mikrobiální transplantace (FMT). Dvě publikované klinické studie potvrdily, že pomocí této metody je možné překonat u maligního melanomu rezistenci na terapii inhibitory kontrolních bodů a po provedené FMT navodit opět klinickou odpověď. Jedním z problémů tohoto klinického výzkumu je výrazná diverzita ve složení mikrobiomu v různých populacích. Proto je klíčová znalost mikrobiálního složení v konkrétní populaci. V rámci výzkumného programu Onkologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze již několik let probíhá program zkoumání složení střevního mikrobiomu u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem, renálním karcinomem a maligním melanomem v průběhu terapie inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce. ***Cíl:*** Cílem sdělení je přiblížit aktuální dostupné informace o významu fekální transplantace v onkologii a také představit náš aktuálně probíhající výzkumný projekt.

Klíčová slova

fekální mikrobiální transplantace – mikrobiom – imunoterapie – inhibitory kontrolních bodů – imunitní reakce – karcinom plic – maligní melanom – renální karcinom

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

The authors declare that 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. Ľudmila Křížová
Onkologická klinika
1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: ludmila.krizova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 6. 2022
Přijato/Accepted: 2. 8. 2022

doi: 10.48095/ccko2022436

Summary

Background: The intestinal microbiome is essential for the function of the human body, it affects not only metabolism and digestion, but also the immune and neurobehavioral systems. The composition of the human intestinal microbiome has been of interest to many scientific teams around the world in recent years, aided by the rapid development of molecular genetics methods. Intestinal microbiome imbalance (so-called dysbiosis) can help develop several pathological conditions such as autoimmune diseases or can be involved in the process of carcinogenesis. Microbiome research in oncology has so far focused most on the effect of intestinal microbiome composition on the effectiveness of checkpoint inhibitors. Differences in the relative proportions of individual bacterial strains and the overall microbiome diversity in patients treated with checkpoint inhibitors appear to be related to the efficacy of this therapy. Many projects are currently studying the possibility of manipulating the composition of the intestinal microbiome, especially by means of fecal microbial transplantation (FMT). Two published clinical studies have confirmed that it is possible to overcome resistance to checkpoint inhibitor therapy in malignant melanoma with this method and to re-establish a clinical response after FMT. One of the problems of this effort is the significant diversity in the composition of the microbiome in different populations. Therefore, knowledge of the microbial composition in a particular population is of key importance. The Department of Oncology of the 1st Faculty of Medicine at Charles University and the General University Hospital in Prague is part of this effort, where a program to investigate intestinal microbiome composition in patients with non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma and malignant melanoma during checkpoint inhibitor therapy has been running for several years. ***Purpose:*** The aim of the publication is to demonstrate the current information and the importance of fecal transplantation in oncology and also to present our currently ongoing research project.

Key words

fecal microbial transplantation – microbiome – immunotherapy – immune checkpoint inhibitors – immune reaction – lung cancer – malignant melanoma – renal cell carcinoma

Úvod

Význam střevního mikrobiomu je studován řadu let a jeho neoddiskutovatelná role v trávení a metabolizmu je dobře známa již dlouho. Zásadní průlom v této oblasti však nastal relativně nedávno v souvislosti s rozvojem metod molekulární genetiky, které umožnily detailní studium složení velmi heterogenní mikroflóry, vztahy mezi jednotlivými mikroorganizmy a také jejich metabolickou aktivitu. Postupně se tak začíná odkrývat velmi komplexní systém lidského mikrobiomu, nejen toho střevního, a tím se také začíná objasňovat jeho význam pro lidské zdraví a imunitní systém. Narušení střevního mikrobiomu (dysbióza) je spojováno s různými patologickými, zejména autoimunitními stavy, typickým příkladem jsou idiopatické střevní záněty [1]. Některé mikrobiální druhy vyskytující se ve střevním mikrobiomu jsou asociovány s kancerogenezí, a to nejen nádorů gastrointestinálního traktu [2,3]. Zároveň se intenzivně zkoumá vliv mikrobiomu na účinnost protinádorové léčby a její nežádoucí účinky [4,5]. I když přibývají stále nové informace o významu mikrobiomu v onkologii, je zatím nejvíce preklinických a klinických dat o vlivu složení mikrobiomu na efektivitu imunoterapie, resp. léčbu inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce (checkpoint inhibitory). Recentně byly publikovány výsledky pilotních klinických studií, které se snaží složením mikrobiomu manipulovat pomocí fekální transplantace, a ovlivnit tím efektivitu imunoterapie [6,7]. V tomto článku uvádíme aktuální dostupné informace o významu fekální transplantace v onkologii a představujeme náš aktuálně probíhající výzkumný projekt. Ten se zabývá vlivem složení mikrobiomu u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC), maligním melanomem a renálním karcinomem na probíhající imunoterapii. U části pacientů je také prováděna manipulace mikrobiomu před zahájením imunoterapie cestou fekální mikrobiální transplantace (FMT).

Střevní mikrobiom

Díky své konstantní teplotě, anaerobním podmínkám a hojnosti substrátu střevo tvoří unikátní prostředí pro mikrobiotu – společenství mikroorganizmů. Střevní mikrobiom je definován jako kolektivní genom mikroorganizmů ve střevě, jenž ovlivňuje různé fyziologické funkce v lidském těle vč. metabolizmu, imunitního a neurobehaviorálního systému [8,9]. Střevní mikroflóra zajišťuje trávení nestravitelných částí potravy, syntetizuje nutriční faktory (např. vitamin K) a detoxikuje některé potenciálně škodlivé látky [10]. Mikrobiota napomáhá metabolizmu léčiv, zabraňuje kolonizaci patogenních mikroorganizmů a hraje důležitou roli ve funkci střevní bariéry [11].

Kromě dominantních bakterií jsou součástí střevního mikrobiomu houby (mykobiom), viry (virom) a archea (archaeom). Jejich funkční role, vliv na fyziologii a patofyziologii ani jejich interakce mezi sebou navzájem a hostitelem nejsou zatím prozkoumány tak jako u bakteriální složky střevního mikrobiomu [12], u kterého jsou ale naše znalosti i přes intenzivní výzkum prozatím také značně limitované [13]. Podle současných znalostí je 95 % střevního mikrobiomu tvořeno čtyřmi kmeny: *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria* a *Verrucomicrobia* [14]. Nicméně konkrétní složení a množství mikrobioty je velice rozdílné v různých částech zažívacího traktu i střeva; počet bakterií osciluje od 10^1 na gram obsahu v jícnu a žaludku až po 10^{12} na gram obsahu v tlustém střevě [15]. Kromě rozdílu ve složení v různých částech střeva jsou informace o tom, že existuje také axiální rozdíl ve složení mikrobiomu – tedy od lumen k povrchu sliznice střeva [16].

Většinu střevního viromu tvoří bakteriofágy a pouze minoritu zastupují eukaryotické viry. Odhaduje se, že bylo identifikováno pouhé 1 % viromu. Střevní mykobiom je výrazně méně diverzifikovaný a tvoří malou složku celého střevního mikrobiomu. Většina studií uvádí

nejvyšší zastoupení *Ascomytes*, následovaných *Zygomycotes* a *Basidiomycotes* [18]. Nejméně prozkoumanou skupinou střevního mikrobiomu je archaeom, který tvoří převážně methanogenní *Archea*, z nichž pouze několik bylo dosud izolováno [19].

Pro formování složení střevní mikrobioty je rozhodujících prvních 1 000 dní života člověka, mezi nejdůležitější faktory patří způsob porodu, strava (mateřské mléko vs. umělá výživa) a podávání antibiotik [20]. Novorozenci narození přirozeným porodem mají mikrobiotu podobnou vaginální mikrobiotě matky, která obsahuje prospěšné bakterie, zatímco mikrobiota novorozenců narozených císařským řezem odráží kožní mikrobiotu matky [21,22]. Mateřským mlékem se přenáší prospěšné *Bifidobacterie*, která posilují střevní bariéru; mateřské mléko zároveň obsahuje pro člověka nestravitelné oligosacharidy podporující růst *Bifidobacterií*, které je metabolizují. S přechodem na pevnou stravu dochází k formování komplexního diverzifikovaného střevního mikrobiomu dospělého typu [23], k jehož ovlivnění dochází skrze složení stravy, životní styl a užívání léků, např. antibiotik nebo inhibitorů protonové pumpy [24,25].

Jednou z limitací studia mikrobiomu je jeho značná diverzita napříč populací a ještě větší rozdíly mezi populacemi. Většina dat a studií pochází z rozvinutých zemí s městským životním stylem, v terminologii studia mikrobiomu jsou tyto státy nazývány akronymem WEIRD z anglického Western, Educated, Industrialized, Rich and Democratic countries, ale ukazuje se, že závěry z nich nelze aplikovat globálně. Např. *Bacteroides* se vyskytuje dominantně u lidí z USA, Číny, Španělska a Dánska, ale málo u lidí z Malawi, Peru, Ruska nebo Švédska, zatímco *Prevotella* je dominantní v Malawi, Peru a Venezuele ve srovnání s USA a Kanadou [26].

Vliv střevního mikrobiomu na terapii inhibitory kontrolních bodů

Jak již bylo zmíněno výše, složení mikrobiomu a přítomnost, resp. nepřítomnost určitých druhů bakterií má významný vliv na účinnost terapie inhibitory kontrolních bodů. Klinicky významný článek Gopalakrishnana et al přinesl data o složení orálního a střevního mikrobiomu u více než 100 pacientů s maligním melanomem podstupujících imunoterapii. Byly popsány významné rozdíly v diverzitě a složení střevního mikrobiomu pacientů odpovídajících na léčbu (tzv. respondérů) ve srovnání s pacienty neodpovídajícími na terapii (s tzv. non-respondéry). U respondérů byla obecně vyšší diverzita bakterií a relativně větší zastoupení bakterie *Ruminococcaceae*. Předpokládá se, že toto příznivé složení mikrobiomu vede ke zvýšení systémové a protinádorové imunitní reakce zprostředkované zvýšenou prezentací antigenu a zlepšenou funkci efektorových T buněk v mikroprostředí nádoru [27]. Další práce zkoumající výsledky inhibitorů kontrolních bodů v léčbě maligního melanomu ukázala, že respondéři měli celkově vyšší diverzitu a také vyšší abundanci rodů *Ruminococcaceae/Faecalibacterium*. Naproti tomu non-respondéři měli nízkou diverzitu s vysokým relativním výskytem *Bacteroidales*. V této práci prováděli FMT od pacientů na bezmikrobní myši, kterým následně inokulovali maligní melanom a léčili je imunoterapií. Myši, které dostaly při transplantaci mikrobiom od respondérů, měly lepší odpověď na imunoterapii [28]. Výsledky výzkumu ukazují, že se složení mikrobiomu u respondérů na imunoterapii je odlišné u různých inhibitorů kontrolních bodů. U pacientů s maligním melanomem, kteří byli léčeni ipilimumabem nebo nivolumabem byla pozorována lepší odpověď na léčbu, pokud měli střevní mikrobiom obohacený o *Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides thetaiotamicron* a *Holdemania filiformis*. Oproti tomu respondéři při terapii pembrolizumabem měli střevní mikrobiom obohacený o bakterii *Dorea formicogenerans*. Společným prvkem všech respondérů bylo vyšší zastoupení Bacteroides caccae [29]. Fakt, že ve složení mikrobiomu respondérů a non-respondérů je signifikantní rozdíl, potvrdila i metaanalýza čtyř metagenetických studií. Střevní mikrobiom respondérů byl obohacen o *Ruminococcaceae, Faecalibacterium, Ruminococcus bicirculans* a *Barnesiella intestinihominis*, střevní mikrobiom non-respondérů byl obohacen o *Bacteroides thetaiotaomicron, Adlercreutzia,* bakterie *Mogiumfidolifaciens, Mogiiumfidolifaciens* [30]. U pacientů s NSCLC a karcinomem ledviny byla odpověď na inhibitory kontrolních bodů asociována s relativním výskytem bakterie *A. muciniphila* ve střevním mikrobiomu. Zároveň bylo popsáno nežádoucí působení antibiotik, které byly podávány 2 měsíce před zahájením terapie inhibitory kontrolních bodů nebo v jejím průběhu. Jejich podávání vedlo ke zhoršené odpovědi na imunoterapii. Na myších modelech bylo prokázáno, že pokud byla po antibiotické terapii provedena perorální suplementace bakterie *A. muciniphila,* efektivita imunoterapie se opět zlepšila [6]. Právě vliv užívání antibiotik na účinnost imunoterapie lze považovat za nepřímý důkaz naznačující, že složení mikrobiomu a jeho změny hrají zásadní roli. Nejméně v 11 publikovaných studiích byl pozorován negativní účinek antibiotik na výsledek imunoterapie u různých nádorových onemocnění [31].

Neméně podstatné je, že na modelu bezmikrobních myší, kterým byl transplantován mikrobiom od respondérů a následně inokulovány nádorové buňky NSCLC, byla pozorována větší efektivita imunoterapie. Zároveň nebyl pozorován rozdíl v přežití myší po FMT od respondérů nebo non-respondérů, pokud jim byl inokulován nádor a nebyly léčeny imunoterapií. Samotné příznivé složení mikrobiomů se tedy projeví až při terapii inhibitory kontrolních bodů [6].

Problém s interpretací aktuálně dostupných prací spočívá v tom, že jejich výsledky jsou velmi rozdílné. Zdá se, že některé bakteriální kmeny, jako je např. *Firmicutes*, jsou obecně spojeny s lepší odpovědí na imunoterapii, ale jednoznačné závěry nelze provést. Máme k dispozici hodně preklinických dat, ale výsledků klinických studií je málo. První dvě klinické studie fáze I byly publikovány v lednu 2021 a obě se zabývaly FMT u pacientů s maligním melanomem léčených inhibitory kontrolních bodů. V obou byla prováděna FMT u pacientů rezistentních na imunoterapii, aby se zjistilo, zda je možné rezistenci překo-

Tab. 1. Testování krve a stolice pro kontrolu dárců na potenciálně přenosné onemocnění [37].

Obecný krevní test
cytomegalovirus
virus Epstein-Barrové
virus hepatitidy A
virus hepatitidy B
virus hepatitidy C
virus hepatitidy E
syfilis
HIV-1 a HIV-2
Entamoeba histolytica
kompletní krevní obraz s diferenciálem + sedimentace
C-reaktivní protein, albumin, kreatinin a elektrolyty, aminotransferázy, bilirubin, gama-glutamyltransferáza, alkalická fosfatáza
Obecné vyšetření stolice
detekce *Clostridium difficile*
detekce střevních patogenů, vč. *Salmonella, Shigella*
Campylobacter, Escherichia coli O157 H7, *Yersinia,* enterokoky rezistentní na vankomycin, *Staphylococcus aureus* rezistentní na meticilin, gramnegativní multirezistentní bakterie
norovirus
antigeny a/nebo kyselé rychlé barvení pro *Giardia lamblia* a *Criptosporidium parvum*
prvoci (vč. *Blastocystis hominis*) a helminti
test na okultní krvácení ve stolici

HIV – virus lidské imunodeficience

nat změnou střevní mikroflóry. V první studii provedli FMT u 15 pacientů a pro šest z nich to mělo jednoznačný klinický přínos. Autoři uvádějí, že FMT v kombinaci s inhibitory kontrolních bodů změnila střevní mikrobiom a přeprogramovala mikroprostředí nádoru, a tím byla překonána rezistence vůči terapii inhibitory kontrolních bodů [32]. Ve druhé studii prováděli reindukci imunoterapie v kombinaci s FMT u 10 pacientů s anti-PD-1 refrakterním metastatickým melanomem a klinickou odpověď pozorovali u tří pacientů (1× kompletní remise, 2× parciální remise) [33]. Aktuálně probíhá několik desítek prospektivních klinických studií, na základě jejichž výsledků budeme schopni lépe pochopit vztah mezi imunoterapií, mikrobiomem a antibiotiky.

Fekální transplantace

FMT je metoda, kdy se aplikuje mikrobiální eluát ze stolice dárce do gastrointestinálního systému příjemce s cílem změnit složení příjemcova střevního mikrobiomu. Zatím jedinou standardní indikací je perzistující infekce *C. difficile,* ale pokusů o využití i v jiných oborech, vč. onkologie, přibývá [18]. FMT může být podávána do horního gastrointestinálního traktu cestou nasogastrické sondy nebo do proximální části tenkého střeva pomocí gastrofibroskopie. Výrazně méně často se FMT provádí formou enterosolventních kapslí. Pokud se FMT aplikuje do dolního zažívacího traktu, je prováděna kolonoskopicky do oblasti vzestupného tračníku nebo pomocí retenčních klystýrů. Nejčastější ze všech vyjmenovaných metod podání je kolonoskopické podání [34]. Zatím neexistuje jednoznačný protokol na přípravu bakteriálního eluátu k transplantaci. Rozdíl v efektivitě podání čerstvého nebo (z důvodu skladování) zmrazeného bakteriálního eluátu nebyl pozorován [35].

FMT je poměrně bezpečná metoda, dle systematického review, které analyzovalo data z let 2000–2020 byl výskyt nežádoucích účinků po proběhlé FMT 19 %, z toho 1,4 % závažných. Nejčastěji se jednalo o průjmy (10 %) a břišní diskomfort (7 %), nicméně byly hlášeny i závažné multirezistentní infekce, které byly velmi vzácně i fatální. Podle této práce byly závažné nežádoucí účinky častější při provedení FMT do horního gastrointestinálního traktu [36].

Výběr vhodného dárce stolice je pro úspěšnou léčbu FMT kruciální. Pro výběr dárců stolice na FMT z indikace infekce *C. difficile* existuje doporučený evropský konsenzus, na základě kterého by měli být dárci vybíráni. Doporučuje se použití vstupního dotazníku a u vhodných dárců se dále přistupuje k podrobnému screeningu infekčních nemocí z krve a stolice (tab. 1), tak aby se snížilo riziko přenosu infekce z dárce na příjemce. Dárce podstupuje vyšetření krevního obrazu a biochemie z krve [37]. Z těchto obecných doporučení je možné vycházet i v onkologii a aplikovat je na potenciální dárce stolice pro onkologické pacienty.

Podle metaanalýzy dostupných dat neexistuje žádný významný rozdíl ve výsledku a úspěšnosti FMT v léčbě klostridiové infekce mezi anonymním dárcem a konkrétním vybraným dárcem (např. rodinný příslušník) [38]. Proto se začínají vytvářet ve větších centrech banky se vzorky stolice od anonymních dárců. Nicméně v onkologických indikacích ještě není stanoveno, jaký dárce je nejvhodnější, zda se má aplikovat stolice od zdravého dárce bez onkologického onemocnění nebo od dárce se stejnou onkologickou diagnózou, který dobře odpovídá na terapii (respondér). Dosud publikované klinické studie fáze I, které testovaly FMT u pacientů s melanomem jako dárce stolice pro FMT, volily pacienty se stejnou onkologickou diagnózou, v jedné studii byli pouze dva dárci a oba měli kompletní remisi maligního melanomu po terapii inhibitory kontrolních bodů po dobu minimálně 1 roku [32], ve druhé studii bylo sedm dárců s melanomem, kteří měli na této terapii kompletní nebo parciální remisi [33].

Popis výzkumného projektu

Na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze aktuálně probíhá výzkumný projekt se zaměřením na zjišťování složení a manipulaci fekálního mikrobiomu onkologických pacientů. Projekt má dvě hlavní klinická ramena – observační a intervenční. V intervenčním rameni se provádějí fekální transplantace u pacientů s NSCLC před zahájením imunoterapie. Načasování FMT je tedy jiné než v dosud publikovaných pracích, kde se k FMT přistupuje až při progresi na imunoterapii. Jako donoři stolice pro přípravu eluátu jsou vybíráni pacienti s NSCLC, kteří měli dlouhodobou nebo významnou odpověď na terapii inhibitory kontrolních bodů. FMT je prováděna pomocí gastrofibroskopie, a to do proximální části ten-

kého střeva za vizuální kontroly, čímž se snižuje riziko vzniku případných nežádoucích událostí, jako je aspirace. Pacienti jsou připravováni den před výkonem prokinetiky a laxativy. FMT je velmi dobře tolerována a nevyskytly se doposud žádné závažné nežádoucí příhody spojené s tímto výkonem.

V druhém, observačním rameni jsou u pacientů s NSCLC, maligním melanomem a karcinomem ledviny sledovány změny ve složení mikrobiomu v průběhu terapie inhibitory kontrolní bodů.

Závěr

Studium střevního mikrobiomu je aktuálně jedna z nejdynamičtějších oblastí medicínského výzkumu, čemuž odpovídá i exponenciální růst prací, které se tomuto tématu věnují. I přes tento zájem je stále více otázek než odpovědí a je třeba vyčkat dalších výsledků. Jedním z úskalí výzkumu mikrobiomu je mezipopulační diverzita a pouze omezená možnost aplikovat výsledky mezinárodních studií na konkrétní populace. Proto jsou důležité lokální projekty mapující složení mikrobiomu v konkrétní populaci. Takový projekt probíhá v rámci výzkumu na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy ve Všeobecné fakultní nemocnici a jeho výsledky lze předpokládat v roce 2024. Jsme přesvědčeni, že jedině kombinace lokálních dat s mezinárodními údaji při meziinstitucionální kooperaci může přinést relevantní výsledky a může vést k používání FMT v klinické praxi.

Dedikace

Práce byla realizována za podpory Cooperatio, Oncology and Haematology, a Ministerstva zdravotnictví ČR pod grantovým číslem VES NV19-03-00179.

Literatura

1. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. Nat Rev Genet 2012; 13(4): 260–270. doi: 10.1038/nrg3182.
2. Mima K, Sukawa Y, Nishihara R et al. Fusobacterium nucleatum and T cells in colorectal carcinoma. JAMA Oncol 2015; 1(5): 653–661. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1377.
3. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. Cancer Discov 2018; 8(4): 403–416. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1134.
4. Dubin K, Callahan MK, Ren B et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. Nat Commun 2016; 7: 10391. doi: 10.1038/ncomms10391.
5. Chaput N, Lepage P, Coutzac C et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. Ann Oncol 2017; 28(6): 1368–1379. doi: 10.1093/annonc/mdx108.
6. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science 2018; 359(6371): 91–97. doi: 10.1126/science.aan3706.
7. McQuade JL, Daniel CR, Helmink BA et al. Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer. Lancet Oncol 2019; 20(2): e77–e91. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30952-5.
8. Valdes AM, Walter J, Segal E et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health. BMJ 2018; 361: k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179.
9. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. Nat Rev Microbiol 2013; 11(4): 227–238. doi: 10.1038/nrmicro2974.
10. Sun J, Chang EB. Exploring gut microbes in human health and disease: pushing the envelope. Genes Dis 2014; 1(2): 132–139. doi: 10.1016/j.gendis.2014.08.001.
11. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C et al. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol 2015; 21(29): 8787–8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
12. Matijašić M, Meštrović T, Paljetak HČ et al. Gut microbiota beyond bacteria-mycobiome, virome, archaeome, and eukaryotic parasites in IBD. Int J Mol Sci 2020; 21(8): 2668. doi: 10.3390/ijms21082668.
13. Rudi K, Zhao L. Grand challenges in understanding gut microbes. Front Microbiol 2021; 12: 752829. doi: 10.3389/fmicb.2021.752829.
14. Bajer L, Kverka M, Kostovcik M et al. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2017; 23(25): 4548–4558. doi: 10.3748/WJG.V23.I25.4548.
15. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep 2006; 7(7): 688–693. doi: 10.1038/SJ.EMBOR.7400731.
16. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C et al. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol 2015; 21(29): 8787–8803. doi: 10.3748/WJG.V21.I29.8787.
17. Lee CZ, Zoqratt MZHM, Phipps ME et al. The gut virome in two indigenous populations from Malaysia. Sci Rep 2022; 12(1): 1824. doi: 10.1038/s41598-022-05656-3.
18. Chin VK, Yong VC, Chong PP et al. Mycobiome in the Gut: a multiperspective review. Mediators Inflamm 2020; 2020: 9560684. doi: 10.1155/2020/9560684.
19. Chibani CM, Mahnert A, Borrel G et al. A catalogue of 1,167 genomes from the human gut archaeome. Nat Microbiol 2022; 7(1): 48–61. doi: 10.1038/s41564-021-01020-9.
20. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107(26): 11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
21. Lawson MAE, O'Neill IJ, Kujawska M et al. Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote Bifidobacterium interactions within a single ecosystem. ISME J 2020; 14(2): 635–648. doi: 10.1038/s41396-019-0553-2.
22. Yan W, Luo B, Zhang X et al. Association and occurrence of bifidobacterial phylotypes between breast milk and fecal microbiomes in mother–infant dyads during the first 2 years of life. Front Microbiol 2021; 12: 669442. doi: 10.3389/fmicb.2021.669442.
23. Vacca M, Raspini B, Calabrese FM et al. The establishment of the gut microbiota in 1-year-aged infants: from birth to family food. Eur J Nutr 2022; 61(5): 2517–2530. doi: 10.1007/s00394-022-02822-1.
24. Martinez JE, Kahana DD, Ghuman S et al. Unhealthy lifestyle and gut dysbiosis: a better understanding of the effects of poor diet and nicotine on the intestinal microbiome. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 12: 667066. doi: 10.3389/fendo.2021.667066.
25. Power SE, O'Toole PW, Stanton C et al. Intestinal microbiota, diet and health. Br J Nutr 2014; 111(3): 387–402. doi: 10.1017/S0007114513002560.
26. Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. Front Microbiol 2017; 8: 1162. doi: 10.3389/FMICB.2017.01162/BIBTEX.
27. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science 2018; 359(6371): 97–103. doi: 10.1126/science.aan4236.
28. Wargo JA, Gopalakrishnan V, Spencer C et al. Association of the diversity and composition of the gut microbiome with responses and survival (PFS) in metastatic melanoma (MM) patients (pts) on anti-PD-1 therapy. J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl 15). doi: 10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3008.
29. Frankel AE, Coughlin LA, Kim J et al. Metagenomic shotgun sequencing and unbiased metabolomic profiling identify specific human gut microbiota and metabolites associated with immune checkpoint therapy efficacy in melanoma patients. Neoplasia 2017; 19(10): 848–855. doi: 10.1016/j.neo.2017.08.004.
30. Limeta A, Ji B, Levin M et al. Meta-analysis of the gut microbiota in predicting response to cancer immunotherapy in metastatic melanoma. JCI Insight 2020; 5(23): e140940. doi: 10.1172/JCI.INSIGHT.140940.
31. Elkrief A, Derosa L, Kroemer G et al. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? Ann Oncol 2019; 30(10): 1572–1579. doi: 10.1093/annonc/mdz206.
32. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. Science 2021; 371(6529): 602–609. doi: 10.1126/SCIENCE.ABB5920/SUPPL_FILE/ABB5920_TABLES9.CSV.
33. Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. Science 2021; 371(6529): 595–602. doi: 10.1126/science.abf3363.
34. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory Clostridium difficile infection. Aliment Pharmacol Ther 2017; 46(5): 479–493. doi: 10.1111/APT.14201.
35. Lee CH, Steiner T, Petrof EO et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent Clostridium difficile infection: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 315(2): 142–149. doi: 10.1001/JAMA.2015.18098.
36. Marcella C, Cui B, Kelly CR et al. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020. Aliment Pharmacol Ther 2021; 53(1): 33–42. doi: 10.1111/APT.16148.
37. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut 2017; 66(4): 569–580. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
38. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y et al. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2013; 108(4): 500–508. doi: 10.1038/AJG.2013.59.

Prognostické a prediktivní faktory meningeomů mozku

Prognostic and predictive factors of brain meningiomas

Palička M.[1], Wozniaková M.[2], Knybel L.[1], Cvek J.[1]

[1] Onkologická klinika LF OU a FN Ostrava
[2] Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky LF OU a FN Ostrava

Souhrn

Východiska: Meningeomy jsou častými primární nádory mozku s roční incidencí 3–8 případů na 100 000 obyvatel. Přestože se většinou jedná o benigní onemocnění, zhoršuje často svým charakterem a lokalizací svému nositeli kvalitu života. Základními léčebnými metodami jsou neurochirurgická exstirpace nebo stereotaktické ozáření. Obě metody dosahují velmi dobrých léčebných výsledků, přesto část pacientů trpí recidivou onemocnění vyžadující další intervenci s rizikem vzniku nebo zhoršení neurologického deficitu. Nevelké meningeomy bez růstové tendence a s absencí symptomatologie bývají často sledovány. Na druhou stranu se nelze spokojit s dlouhodobými výsledky léčby meningeomů s agresivnějším biologickým chováním. Známým rizikem recidivy meningeomů je vyšší grade, často je však obtížné identifikovat podskupiny, které vykazují prospěch z kombinované neurochirurgické operace a radioterapie, resp. u kterých je vhodné hledat cesty k další eskalaci léčby, a to i za cenu jistých vedlejších účinků. Pro rozvoj personalizované medicíny se perspektivně jeví analýza hormonální, cytogenetické i epigenetické výbavy nádorů. ***Cíl:*** Cílem práce je shrnout poznatky o epidemiologii, léčebných algoritmech a prognóze meningeomů mozku a navrhnout perspektivní prognostické a prediktivní faktory pro maximálně individualizovanou terapii.

Klíčová slova

meningeom – stereotaktická radiochirurgie – cytogenetika – epigenetika

Summary

Background: Common primary brain tumors are meningiomas with year incidence 3–8 cases per 100 000 people. Even though we mainly speak about benign disease, with its character and localization, it worsens the life quality to its bearer. The main therapeutic methods are neurosurgery extirpation and stereotactic radiosurgery. Despite reaching very good therapeutic results with both methods, some of the patients suffer with recurrence of the disease requiring other interventions with the risk of creating or worsening a neurological deficit. Small meningiomas without growing tendency and with the absence of symptomatology are observed. On the other hand, we cannot be satisfied with long-term results of the therapy of meningiomas with more aggressive biological behavior. A higher grade is a known risk of meningioma recurrence; however, it is often difficult to identify subgroups that show advantage of a combination of neurosurgery and radiosurgery, respectfully at which it is appropriate to look for ways to treatment escalation, and that is with the risk of side effects. The analysis of hormonal, cytogenetics and epigenetics tumor equipment seems to be the most promising for the development of personalized treatment. ***Purpose:*** The aim of this work is to sum up the facts about epidemiology, treatment algorithms and the prognosis of brain meningiomas and to suggest perspective prognostic and predictive factors for maximally individualized therapy.

Key words

meningioma – stereotactic radiosurgery – cytogenetics – epigenetics

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

The authors declare that 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 Palička
Onkologická klinika
LF OU a FN Ostrava
17. listopadu 1790/5
708 00 Ostrava-Poruba
e-mail: martin.palicka@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 7. 2022
Přijato/Accepted: 15. 8. 2022

doi: 10.48095/ccko2022441

Úvod

Meningeomy jsou nádory centrálního nervového systému pocházející nejčastěji z čepičkových buněk (cap cells) arachnoidey. S roční incidencí 3–8 případů na 100 0000 obyvatel představují zhruba třetinu všech primárních tumorů CNS, což z nich činí vůbec nejčastější typ nádoru CNS [1,2]. Incidence meningeomů roste s věkem, s prudkým nárůstem po dosažení 65 let, což v kontextu postupného stárnutí populace zvyšuje i prevalenci onemocnění.

Obvykle se jedná o nádory benigní, které se mohou vyskytnout napříč celou kraniospinální osou a dle své lokalizace se projevují neurologickou symptomatologií, a to ať už iritační (epileptogenní aktivita, bolesti hlavy, tinnitus), tak zánikovou (motorický či senzitivní deficit). V případě lokalizace při bazi lební se meningeomy mohou projevovat poruchami zraku či endokrinními výpadky. Za povšimnutí stojí také popisovaná zvýšená aktivace koagulační kaskády u pacientů s meningeomem, což by mohlo znamenat vyšší riziko tromboembolických komplikací [3]. Meningeomy jsou však také často náhodným nálezem s asymptomatickým průběhem.

Rizikové faktory lze pro přehlednost rozdělit na endogenní a exogenní. Mezi endogenní řadíme ženské pohlaví (poměr šancí (odds ratio) 2–4 : 1), onemocnění neurofibromatózou 2. typu, Li-Fraumeniho syndrom, MEN1 syndrom, onemocnění von Hippel-Lindau či Cowdenovu chorobu. Za prokázané exogenní rizikové faktory lze považovat ionizující záření a hormonální léčbu, obojí v závislosti na dávce [4].

Aktuálně platná WHO klasifikace z roku 2021 rozděluje meningeomy do 3 gradů a 15 histopatologických podtypů (tab. 1) [5]. Podle této klasifikace jsou tumory označovány jako grade 1, 2 nebo 3 na základě histopatologických a nově také cytogenetických znaků. Z histopatologie je popisována zvýšená mitotická aktivita, invaze tumoru do mozkové tkáně, vysoký nukleo-cytoplazmatický poměr, makronuklearita, hypercelularita nebo spontánní nekróza v nádorových buňkách. Z cytogenetiky jmenujme např. změny KLF4/TRAF7, SMARCE1, BAP 1, promotoru telomerázové reverzní transkriptázy (TERTp) nebo inhibitoru cyklin-dependentní kinázy 2A/B (CDKN2A/B). V naprosté většině (80–85 %) jsou meningeomy klasifikovány jako benigní G1 a lze u nich očekávat často indolentní průběh. Přesto je v literatuře popisováno až 10 % recidiv v 10letém období po radikální excizi [1] a až 15 % 5letých recidiv v případě, kdy je metodou první volby radioterapie [2]. Naproti tomu G3 meningeomy (maligní varianta), jejichž četnost se udává kolem 1,5 %, jsou spojeny s 80–100% jistotou 5leté recidivy a špatnou prognózou. Atypické (G2) meningeomy se vyskytují s četností zhruba 15 % a vykazují nejvyšší variabilitu v míře 5leté rekurence, která je popisována zhruba v 50 % případů, což z nich dlouho činilo největší oříšky pro stanovení evidence–based managementu terapie [6].

Z doposud uvedeného lze vyvodit, že existují podmnožiny klinicky agresivnějších G1 tumorů s větším potenciálem časné recidivy. Stejně tak ve skupině G2 mohou existovat podmnožiny s příznivějším klinickým průběhem a relativně menším rizikem recidivy. Navzdory vědeckému pokroku v posledních letech i implementaci cytogenetických nálezů do nové WHO klasifikace zůstávají stávající algoritmy léčby v některých případech nedostatečné. V budoucnu by se měla stát cílem individualizovaná terapie pro každého pacienta založená na znalosti genetických i epigenetických prediktorů biologického chování nádoru (tab. 1).

Tab. 1. Rozdělení jednotlivých histologických typů dle gradingu, související cytogenetické změny, dle WHO klasifikace 2021.

WHO grade I	WHO grade II	WHO grade III
Benigní	**Atypický**	**Maligní**
sekretorický – KLF4/TRAF7	chordoidní – SMARCE1	papilární – BAP1
meningoteliomatózní	světlobuněčný	rhabdoidní – BAP1
psammomatózní	atypický	anaplastický
mikrocystický		
fibroblastický		
bohatý na lymfoplazmocyty		
angiomatózní		
metaplastický		
smíšený		

Léčba

Základním léčebným přístupem v terapii meningeomů v případě přístupnosti tumoru a únosnosti pacienta k operaci je neurochirurgická exstirpace s cílem dosažení maximální možné radikality výkonu. K hodnocení radikality výkonu je užívána pětistupňová klasifikace dle Simpsona (tab. 2), pomocí které operatér udává radikalitu výkonu od makroskopicky kompletního odstranění tumoru vč. excize přilehlé dury a patologicky postižené kosti (Simpson 1) až po prostou dekompresi či biopsii (Simpson 5, tab. 2). Za radikální výkon lze považovat exstirpaci stupně 1–3 dle Simpsona. Subtotální resekce je považována za nezávislý prognostický faktor časné recidivy. Dalšími nezávislými prognostickými faktory pro dřívější recidivu jsou lokalizace tumoru v zadní jámě lebeční, jaderné atypie a zvýšený MIB-1 index [7].

U skupiny meningeomů, které vzhledem ke svému umístění v těsném kontaktu s cévními strukturami nejsou bezpečně přístupné radikálnímu chirurgickému odstranění, protože roste riziko morbidity a mortality spojené se snahou o maximální radikalitu výkonu, je volen spíše subradikální operační výkon. V takových případech je alternativou i stereotak-

tické ozáření, které lze využít jak pro primární léčbu, tak pro ozáření operačních reziduí či recidiv. Stereotaktické ozáření lze jako primární modalitu léčby využít také v případě, kdy je pacient vzhledem ke svému celkovému zdravotnímu stavu neúnosný pro chirurgické řešení.

Při stereotaktickém ozáření je dosaženo dobré 5leté lokální kontroly, která se pohybuje kolem 85 % [2]. Srovnání účinnosti obou hlavních léčebných metod nebylo prospektivně hodnoceno, v retrospektivních souborech je zkreslováno odlišnou skladbou pacientů a lokalizací tumorů.

Záření lze do tkání doručit lineárními urychlovači nebo speciálními přístroji, jako jsou Cyber knife nebo Gamma knife. Požadovanou dávku záření lze aplikovat odlišnými způsoby, které lze rozdělit do dvou základních skupin, a to stereotaktická radiochirurgie a stereotaktická radioterapie (normo- a hypofrakcionovaná). V našem prostředí je toto rozdělení chápáno obvykle tak, že stereotaktická radiochirurgie představuje „single shot" léčbu. Hypofrakcionovaná stereotaktická radioterapie poté znamená ozáření ve 2–5 frakcích, normofrakcionovaná radioterapie pak obvykle 30 frakcí do celkové dávky 54 Gy.

Podle metaanalýzy autorů ze Stanfordské univerzity jsou obě stereotaktické techniky bezpečnými metodami pro léčbu intrakraniálních meningeomů [8]. Stereotaktická radioterapie nicméně přináší lepší radiologickou kontrolu tumoru, větší smrštění tumoru (o 7 %) a nižší incidenci poléčebných symptomatických nežádoucích účinků, vč. edému mozku bezprostředně po léčbě; to vše při výrazném rozdílu středního objemu tumorů, který byl u stereotaktické radiochirurgie 2,84 cm^3 ve srovnání s hypofrakcionovanou radioterapií (5,45 cm^3) a normofrakcionovanou radioterapií (12,75 cm^3).

V kontextu níže uvedeného je také zajímavé srovnání středních okrajových dávek radioterapie, které u stereotaktické radiochirurgie činily „pouze" 15,2 Gy, načež u hypofrakcionované radioterapie to bylo 33,75 Gy a u normofrakcionované radioterapie až 53,5 Gy. V tomto případě by bylo lepší srovnávat spíše biologicky efektivní dávku (tab. 3), což však v případě radiochirurgických režimů není úplně korektní vzhledem k tomu, že platnost LQ modelu je experimentálně platná především v rozmezí 2–8 Gy (tab. 3).

Tab. 2. Klasifikace radikality výkonu dle Simpsona.

Simpson 1	Makroskopicky kompletní odstranění s excizí přilehlé tvrdé plény a patologicky změněné kosti. Zahrnuje i resekci splavů pokud jsou infiltrovány.
Simpson 2	Makroskopicky kompletní resekce a koagulace přilehlé dura mater
Simpson 3	Makroskopicky kompletní resekce tumoru bez resekce nebo koagulace přilehlé dura mater
Simpson 4	Parciální resekce tumoru
Simpson 5	Prostá dekomprese, resp. biopsie tuomoru

Tab. 3. Srovnání biologické efektivní dávky při různých dávkovacích schématech radioterapie meningeomů.

Dávkové schéma	1× 15 Gy	5× 6,5 Gy	30× 1,8 Gy
Biologicky efektivní dávka	60	75	73

Systémová léčba meningeomů je vzhledem k účinnosti výše zmíněných metod nevýznamná a efekt zkoušených léčiv je navíc velmi nízký. Pro úplnost za zmínku stojí IFN-alfa, agonisté somatostatinových receptorů (pasireotid) a inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (bevacizumab). Probíhají studie hodnotící efekt imunoterapie (pembrolizumab, nivolumab, avelumab) či její kombinace s radiochirurgií.

Léčebný algoritmus

V managementu léčby je nezbytná multidisciplinární spolupráce mezi neurochirurgy, radiačními onkology, radiology, patology, genetiky a dalšími specialisty a individuální přístup ke každému pacientovi se zvážením mnoha faktorů vč. preferencí pacienta samotného.

Radikálně exstirpované G1 meningeomy (Simpson 1–3) jsou po operaci standardně sledovány klinicky a radiologicky s eventuální reoperací nebo ozářením v případě recidivy. Léčbu tumorů po subtotální resekci lze doplnit radioterapií (obr. 1).

U radikálně exstirpovaných G2 tumorů je dle nejnovějších poznatků možno pacienta po operaci sledovat a v případě recidivy zvážit reoperaci či adjuvantní radioterapii [9].

G3 tumory jsou indikovány k adjuvantní radioterapii vždy, je-li to možné [10].

V neposlední řadě nelze opomenout možnost konzervativního postupu v případech, kdy je nález meningeomu incidentalomem a nepůsobí svému nositeli potíže. V takovém případě se doporučuje pravidelná observace pacienta (obr. 1).

Dávkování radioterapie a objem tumoru jako faktory ovlivňující progresi

Stanovení optimální léčebné dávky záření může být častým dilematem radiačních onkologů, zvláště pokud se meningeom či jeho reziduum nachází v paraselární oblasti nebo v těsné blízkosti důležitých nervových struktur, především optického nervu. Nízké dávky mohou být příčinou špatné lokální kontroly tumoru. Naopak příliš vysoké dávky zvyšují riziko nežádoucích účinků, zejména radionekróz. Na našem oddělení ozařujeme meningeomy obvykle dávkovacími schématy 1× 14 Gy, 3× 7 Gy nebo 5× 6 Gy, dle velikosti a vztahu tumoru k optické dráze, resp. mozkovému kmeni.

Podle práce Cohena-Inbara et al [11] dosahují pacienti léčení stereotaktic-

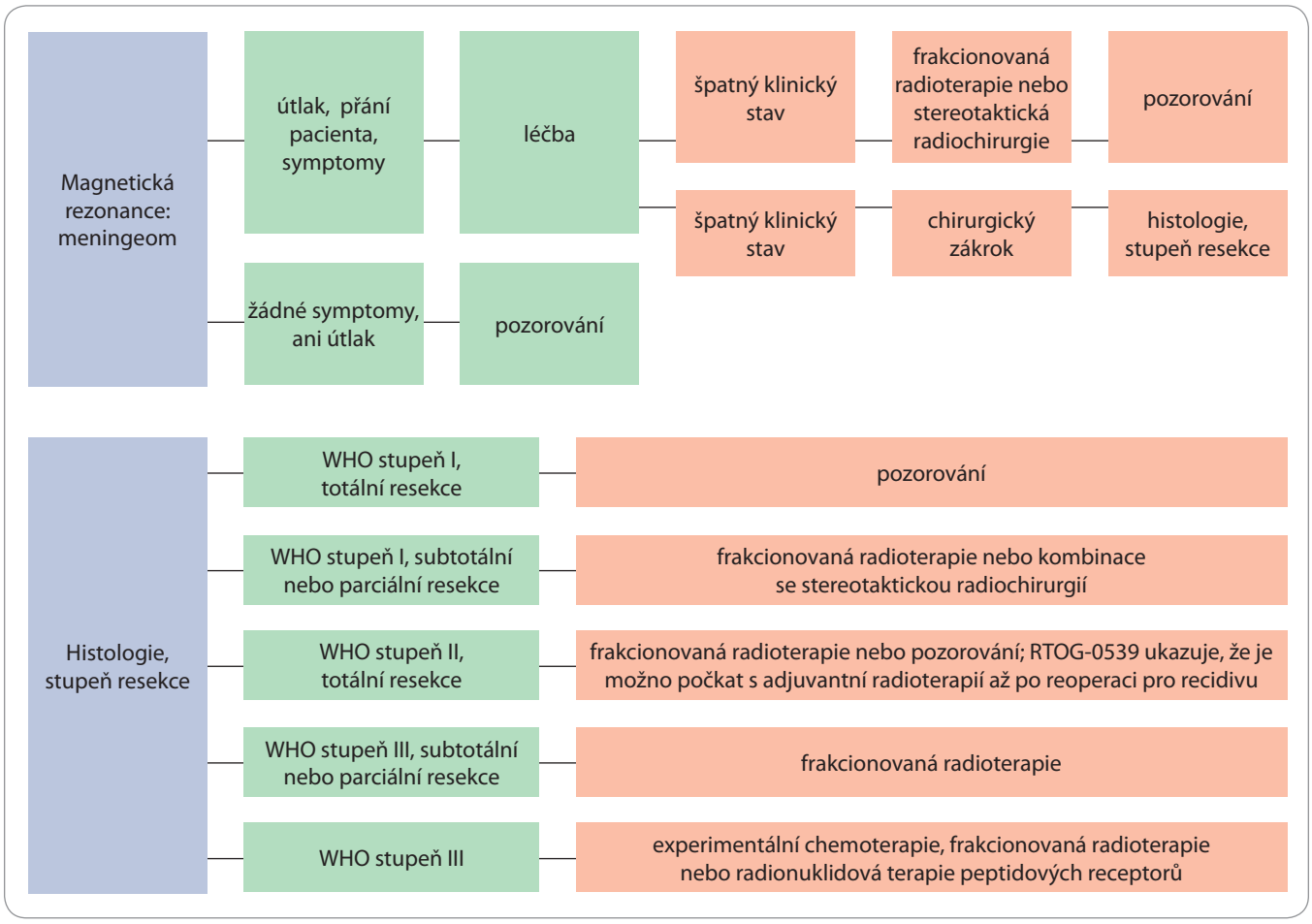


Schéma 1. Léčebný algoritmus meningeomů.
RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

kou radiochirurgií s okrajovými dávkami > 16 Gy výrazně lepší dlouhodobé lokální kontroly tumoru než pacienti léčení okrajovými dávkami < 16 Gy. Desetiletého intervalu bez progrese se dožilo v případě dávek > 16 Gy 95,7 % pacientů. Při dávkách < 16 Gy se jednalo pouze o 82,1 % pacientů.

Objem tumoru před samotným zahájením radioterapie je očekávatelným faktorem ovlivňujícím selhání léčby a časnou progresi. Podle práce autorů citovaných výše se riziko selhání radiochirurgie zvyšuje od objemu > 14 cm^3. U větších meningeomů je nutné ozáření provést ve více frakcích, avšak se zachováním výše uvedených okrajových dávek.

Ki-67/MIB-1 prediktorem vyšší radiosenzitivity?

Jak již bylo naznačeno výše, stávající WHO klasifikace i přes implementaci nejčastějších genetických aberací neumožňuje plnohodnotnou predikci odpovědi nádoru na radioterapii. Je tedy potřeba hledat nové cesty k zajištění individualizované terapie pro každého pacienta.

Exprese lidského proteinu Ki-67 je v organizmu asociována výhradně s buněčným dělením, kdy je tento protein vystaven na povrchu chromozomů v průběhu mitózy. Naopak v interfázi buněčného cyklu je protein „uschován" v blízkosti jádra, což z Ki-67, potažmo z monoklonální protilátky MIB-1 namířené právě proti tomuto proteinu činí výborný proliferační marker. Udává se obvykle v procentech vyjadřujících mitotický index, tj. podíl dělících se buněk z celku. V literatuře lze dohledat jasnou souvislost právě mezi indexem Ki-67/MIB-1 a gradingem meningeomů. Střední hodnoty pro jednotlivé grady jsou 3, 8 a 17 %.

Z práce autorů Haddada et al dokonce vyplývá, že zvýšení indexu MIB-1 nad 4,5 % je nezávislým prognostickým faktorem pro dřívější recidivu onemocnění po radikální exstirpaci. Navíc pacienti s MIB-1 > 4,5 % po radikální exstirpaci mají podobné riziko recidivy jako pacienti, u kterých byla provedena pouze subtotální resekce, což by při pohledu na výše uvedený algoritmus léčby mohlo inklinovat k úvahám o kombinované léčbě těchto nálezů. Stanovení hranice na 4,5 % potvrzuje výše uvedenou hypotézu, že v G1 skupině meningeomů pravděpodobně existuje podmnožina tumorů s vyšším rizikem recidiv po operaci a horšího klinického průběhu [7].

Ki-67/MIB-1 index tedy vyjadřuje procento dělících se buněk nádoru. Se zvyšujícím se procentem roste riziko časné recidivy, což z tohoto indexu činí prognostický faktor. Pohledem radiačních onkologů by se však stejný index mohl stát také faktorem prediktivním, jelikož u tumorů s vyšším mitotickým indexem

Tab. 4. Rozdělení meningeomů podle methylačních skupin.

Methylační skupina	Benigní 1	Benigní 2	Benigní 3	Přechodná A	Přechodná B	Maligní
Mutace	*NF2*	*TRAF7, KLF4, SMO, AKT1*		*NF2*	*NF2, TERT*	*NF2, TERT*
Cytogenetika	22q delece	balancovaná	22q delece, získaná 5	22q delece, 1p delece	22q delece, 1p delece, CDKN2A delece	22q delece, 1p, 10 delece, CDKN2A delece
Dominující histologie	fibroblastický, přechodný, atypický	sekretorický, přechodný, meningoteliomatózní	angiomatózní, přechodný, atypický	fibroblastický, přechodný, atypický	atypický, anaplastický	anaplastický
Pohlaví pacienta	76 % ženy, 24 % muži	85 % ženy, 15 % muži	64 % ženy, 36 % muži	55 % ženy, 45 % muži	64 % ženy, 36 % muži	45 % ženy, 55 % muži
Dominující lokalizace tumoru	konvexitární	selární	konvexitární	konvexitární	konvexitární	konvexitární
Medián doby do progrese (měsíce)	nedosaženo	nedosaženo	nedosaženo	90	90	20

lze očekávat také větší a rychlejší odpověď na radioterapii. Toho by se dalo využít pro vznik přesnějších algoritmů léčby i dávkovacích schémat eventuální radioterapie [7,12,13].

Na cestě k individualizované terapii se z onkologického hlediska jeví zajímavě také nové možnosti v zobrazování magnetické rezonance. „Amide proton transfer" (APT) je technika umožňující zobrazení mobilních (pohyblivých) proteinů v živé tkáni. Studie ukázaly, že síla signálu spojená právě s APT (APT signal intensity – APTSI) koreluje s malignitou tumorů (např. glioblastomů). Zvýšená APTSI bývá spojována s pohybem cytosolických proteinů a peptidů u proliferujících nádorových buněk a podobného principu by mělo být možno využít také u meningeomů [14]. Možnost stanovení malignity tumoru s využitím magnetické rezonance by umožňovala zkvalitnění a zpřesnění managementu terapie bez zatížení pacienta invazivními zákroky. V obou těchto oblastech je však nepochybně zapotřebí dalšího výzkumu.

Genetická výbava meningeomů jako prognostický a prediktivní faktor

Poslední dekáda přinesla řadu nových poznatků ohledně genetických, epigenetických a molekulárních alterací meningeomů, které pomohly zpřesnit diagnostiku a umožnily lépe posoudit rizikovost horšího klinického průběhu individuálně u konkrétního pacienta.

Obecně a dle očekávání lze říci, že meningeomy vyšších gradů kumulují více chromozomálních aberací než G1. Mezi nejčastěji popisované chromozomální aberace patří ztráta krátkého raménka chromozomu 22. Z dalších lze zmínit např. ztráty 1q 14q nebo 10q. Posledně zmíněnou aberaci obvykle pozorujeme u G3 meningeomů, ale téměř vůbec se nevyskytuje u G2. Někteří autoři dokonce navrhují stanovit ji jako „rozlišovací" marker mezi G2 a G3.

U vyšších gradů meningeomů lze častěji dohledat také některé mutace spojované s horší prognózou. Za zmínku stojí např. ztráta *BRCA1* (breast cancer susceptibility gene 1) asociovaného proteinu 1 (BAP-1), mutace v TERTp, ztrátové mutace v p53 nebo inhibitoru CDKN2A/B.

BRCA1 je tumor supresorový gen, jehož mutace, jak známo, predisponuje ke vzniku karcinomů prsu či ovaria. Intenzivní výzkum genu v posledních letech ukázal, že proteiny asociované s *BRCA* geny jsou zapojeny do řady buněčných procesů. Mimo jiné tyto proteiny přispívají k reparaci DNA, regulaci transkripce v reakci na poškození DNA a také zodpovídají za chromozomální stabilitu a řídí homologní rekombinaci, tedy chrání před poškozením genomu. Při poškození genu vznikají nefunkční proteiny, což vede k deregulaci buněčného dělení [15].

Podobná situace nastává u ztrátové mutace v tumor supresorovém proteinu p53, který je úzce spjat s regulací buněčného růstu a apoptózy. Při ztrátové mutaci produkty genu ztrácejí své funkce, což vede k nadměrné buněčné proliferaci. Na stejném principu lze vysvětlit také mutaci inhibitoru cyklin-dependentní kinázy 2A/B, která se bez svého inhibitoru stává hyperfunkční, a výsledkem je opět zvýšená buněčná proliferace a rychlejší růst (progrese) tumoru [16,17].

Z hlediska radiační onkologie a predikce lepší odpovědi na léčbu se dále jako zajímavé jeví alterace v signalizační dráze PI3K-AKT1-mTOR. Zejména mutace v *AKT1* je v literatuře opakovaně spojována s vyšší mírou recidivy meningeomů a častější lokalizací při bazi lební. Také Krüppel-like factor 4 (KLF4), resp. inaktivační mutace prokázaná v tomto regulátoru buněčného dělení, vede k rychlejšímu růstu nádorů [18,10].

Všechny výše uvedené mutace ve svém důsledku mohou znamenat na jedné straně horší prognózu onemocnění a vyšší riziko časné recidivy po operaci, na straně druhé pak vyšší radiosenzitivitu. Tyto hypotézy je však nutno podrobit dalšímu klinickému výzkumu.

Dynamika a míra regrese meningeomů v závislosti na hormonální výbavě

Mezi velmi zajímavé aspekty meningeomů patří exprese hormonálních receptorů. Známé jsou somatostatinové receptory, které lze v případě diagnostických rozpaků využít pro potvrzení či vyvrácení diagnózy Octreo-Scanem. Exprese somatostatinových receptorů se dle dostupné literatury výrazně neliší mezi jednotlivými grady, což z nich činí zajímavý cíl pro vývoj nových léčiv. Na druhé straně díky tomuto faktu nelze o somatostatinových receptorech uvažovat v kontextu predikce odpovědi na radioterapii či brzké, nebo naopak pozdní recidivy po primární léčbě.

Z dalších hormonálních receptorů se vyskytují v 88 % progesteronové, ve 40 % estrogenové a ve 39 % androgenové receptory, což může částečně vysvětlovat vyšší incidenci meningeomů u žen. Zajímavé je, že estrogenové a androgenové receptory se vyskytují signifikantně častěji u nižších gradů (G1). Ještě zajímavěji se jeví zjištění, že estrogen-pozitivní tumory s sebou nesou vyšší proliferační index než estrogen-negativní tumory, což by mohlo naznačovat lepší a rychlejší reakci na ozáření [6].

Globální DNA metylace a její vliv na časnou recidivu

Metylace DNA je epigenetický mechanizmus zahrnující přenos metylové skupiny na pátém uhlíku cytosinu, čímž vzniká 5-metylcytosin. Tímto mechanizmem je regulována exprese genů a byla prokázána nepřímá úměra mezi mírou metylace DNA a stupněm malignity nádoru. Jinými slovy – čím menší míru metylace u nádoru prokážeme, tím vyšší malignitu a horší průběh onemocnění lze očekávat.

V multicentrické studii z roku 2017 bylo analyzováno 479 meningeomů se stanovením jejich globální metylace DNA a k tomu byly vyšetřeny další výše zmíněné genové i chromozomální aberace. Na základě míry metylace DNA se poté podařilo rozdělit meningeomy do 6 skupin (methylation class – MC) s rozdílným klinickým chováním: MC benigní 1–3, MC intermediate A B a MC maligní.

V kontextu metylačních skupin je velmi zajímavé zpětné rozložení meningeomů podle WHO gradingu, kde bychom v případě dostačující WHO klasifikace očekávali korelaci mezi gradingem a metylačními skupinami. WHO grade 1 meningeomy byly zpětně rozloženy do MC benigních 1–3, což samo o sobě je zajímavé, protože to potvrzuje výše vyslovenou hypotézu o existenci podmnožin benigních meningeomů s klinicky agresivnějším chováním. WHO grade 3 meningeomy odpovídaly maligní skupině MC. WHO grade 2 meningeomy neodpovídaly metylačním skupinám a byly roztroušeny napříč všemi šesti skupinami. Nejdůležitějším výstupem z této analýzy je fakt, že jednotlivé MC jsou ve srovnání s WHO klasifikací schopny lépe predikovat klinický průběh onemocnění a riziko recidivy, což by mělo být cenným poznatkem jak pro plánování radioterapie, tak v budoucnu pro zpřesnění a úpravu algoritmů léčby [19] (tab. 4).

Závěr

Meningeomy tvoří zhruba jednu třetinu všech primárních intrakraniálních tumorů CNS. Jejich incidence roste s věkem, což s ohledem na demografický vývoj obyvatelstva ČR může v budoucnu znamenat další růst incidence. Vzhledem k tomu, že meningeomy jsou nejčastěji benigního charakteru a většina jich je radikálně řešitelná neurochirurgickou exstirpací nebo primární radioterapií s dobrou dlouhodobou lokální kontrolou, mohlo by se zdát, že tyto tumory stojí na pokraji zájmu radiačních onkologů. Pravdou však je, že naše poznání a léčebné algoritmy rozhodně nejsou ve všech případech optimální, o čemž vypovídají výše popsané nedostatky i v samotné WHO klasifikaci.

Poslední dekáda přinesla řadu nových poznatků jednak v genetické, epigenetické a molekulární výbavě meningeomů, jednak také v radiačních dávkovacích schématech či technickém pokroku již při diagnostice magnetickou rezonancí. Všechno zde uvedené mělo za úkol stručně a přehledně shrnout tyto nové poznatky, podtrhnout potřebu prohlubování znalostí a nabídnout cesty dalšího výzkumu v této oblasti na cestě k individualizované terapii a vývoji optimalizovaných modelů pro jednotlivé pacienty tak, jak je tomu v jiných oblastech onkologie.

Jako nejzajímavější směry pro výzkum se v kontextu výše uvedeného jeví DNA metylační profily, které díky svojí prediktivní hodnotě a vyšší přesnosti mají potenciál obrátit v budoucnu WHO klasifikaci naruby. Limitací je aktuálně cena a doba potřebná k metylační analýze DNA. Z genetických aberací se jeví jako nejzajímavější alterace v signalizační dráze PI3K-AKT1-mTOR; z dalších pak využití Ki-67/MIB-1 indexu nebo hormonální receptorová výbava jednotlivých nádorů při hledání optimálních dávkovacích schémat. Pokroku v této oblasti však kromě dalšího výzkumu nelze dosáhnout bez multidisciplinární spolupráce neurochirurgů, radiačních onkologů, patologů, genetiků a dalších odborníků.

Dedikace

Podpořeno MZ ČR – RVO – FNOs/2022.

Literatura

1. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T et al. An overview of meningiomas. Future Oncol 2018; 14(21): 2161–2177. doi: 102217/fon-2018-0006.
2. Caroline A, Matthieu P, Kalamarides M. Current treatment options for meningioma. Expert Rev Neurother 2018; 18(3): 241–249. doi: 10.1080/14737175.2018.1429920.
3. Yerrabothala S, Gourley BL, Ford JC et al. Systemic coagulation is activated in patients with meningioma and glioblastoma. J Neurooncol 2021; 155(2): 173–180. doi: 10.1007/s11060-021-03865-w.
4. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. J Neurooncol 2010; 99(3): 307–314. doi: 10.1007/s11060-010-0386-3.
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol 2016; 131(6): 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
6. Huntoon K, Toland AMS, Dahiya S. Meningioma: a review of clinicopathological and molecular aspects. Front Oncol 2020; 10: 579599. doi: 10.3389/fonc.2020.579599.
7. Haddad AF, Young JS, Kanungo I et al. WHO grade I meningioma recurrence: identifying high risk patients using histopathological features and the MIB-1 index. Front Oncol 2020; 10: 1522. doi: 10.3389/fonc.2020.01522.
8. Fatima N, Meola A, Pollom EL et al. Stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis. Neurosurgical Focus 2019; 46(6): E2. doi: 10.3171/2019.3.FOCUS1970.

9. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA et al. Intermediate-risk meningioma: initial outcomes from NRG oncology RTOG 0539. J Neurosurg 2018; 129(1): 35–47. doi: 10.3171/2016.11.JNS161170.
10. Cordova C, Kurz SC. Advances in molecular classification and therapeutic opportunities in meningiomas. Curr Oncol Rep 2020; 22(8): 84. doi: 10.1007/s11912-020-00937-4.
11. Cohen-Inbar O, Tata A, Moosa S et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of parasellar meningiomas: long-term volumetric evaluation. J Neurosurg 2018; 128(2): 362–372. doi: 10.3171/2016.11.JNS161402.
12. Abry E, Thomassen IØ, Salvesen ØO et al. The significance of Ki-67/MIB-1 labeling index in human meningiomas: a literature study. Pathol Res Pract 2010; 206(12): 810–815. doi: 10.1016/j.prp.2010.09.002.
13. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol 2000; 182(3): 311–322. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.
14. Nakajo M, Bohara M, Kamimura K et al. Correlation between amide proton transfer-related signal intensity and diffusion and perfusion magnetic resonance imaging parameters in high-grade glioma. Sci Rep 2021; 11(1): 11223. doi: 10.1038/s41598-021-90841-z.
15. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. Cancer Sci 2004; 95(11): 866–871. doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02195.x.
16. Kanapathipillai M. Treating p53 mutant aggregation-associated cancer. Cancers (Basel) 2018; 10(6): 154. doi: 10.3390/cancers10060154.
17. Sievers P, Hielscher T, Schrimpf D et al. CDKN2A/B homozygous deletion is associated with early recurrence in meningiomas. Acta Neuropathol 2020; 140(3): 409–413. doi: 10.1007/s00401-020-02188-w.
18. Suppiah S, Nassiri F, Bi WL et al. International consortium on meningiomas, molecular and translational advances in meningiomas. Neuro Oncol 2019; 21 (Suppl 1): i4–i17. doi: 10.1093/neuonc/noy178.
19. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. Lancet Oncol 2017; 18(5): 682–694. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30155-9.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 25. 10. a 22. 11. 2022 ve FN Motol naleznete na **www.linkos.cz**.

Comparison of the efficiency of peripheral blood stem cell apheresis on the blood cell separators

Porovnání účinnosti aferézy periferních kmenových buněk na separátorech krevních buněk

Filonenko K.[1], Zarutska V.[2] Martynchyk A.[3], Kushchevyi Y.[2], Stepanishyna Y.[2], Kriachok I.[4]

[1] Department of Hematology and Transplantology, University Clinical Center, Gdansk, Poland
[2] Bone Marrow Transplantation Department, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine
[3] Immunology and Molecular Oncology, Epworth Healthcare, East Melbourne, VIC, Australia
[4] Department of Chemotherapy of Hemoblastoses, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Summary

Background: Stem cells apheresis is a key step in the process of the autologous stem cell transplantation. Available blood cell separators (BCS) have different efficiency due to the technical characteristics and influence of the operator. ***Materials and methods:*** Retrospectively, data were collected of the peripheral blood stem cells apheresis performed using available BCS manufactured by Fresenius (ComTec and Amicus) in the National Cancer Institute Ukraine from 2017 to 2020. The collection efficiency coefficient (CEC) was calculated, the formula for predicting the total volume of processed blood (TVPB) was adapted for each separator. ***Results:*** The analysis included data from 60 patients (total of 92 apheresis procedures). The mean CEC was established at the level of (53.8 ± 36.6)% for the Amicus device and (44.2 ± 37.3)% for the ComTec device; P = 0.22. The lower product volume was obtained using the Amicus device compared to the ComTec device; $P = 2\times10^{-7}$. The amount of collected stem cells was comparable in both groups (5.8 ± 5.7) $\times10^6$/kg and (4.1 ± 3.1) $\times10^6$/kg, respectively; P = 0.064. The adaptation of the formula for predicting the TVPB to achieve the optimum amount of stem cells was performed. ***Conclusion:*** The CEC for each device was within the generally accepted limits of 30–50%, and did not differ significantly. Nevertheless, using of the Amicus BCS allowed to collect lower volumes of the product, maintaining other characteristics of the product competitive.

Key words

autologous transplantation – stem cells – efficacy – blood cell separation – cell separation – leukapheresis – Amicus – ComTec

Souhrn

Východiska: Aferéza kmenových buněk je v procesu autologní transplantace kmenových buněk klíčovým krokem. Dostupné separátory krevních buněk (blood cell separators – BCS) mají díky svým technickým vlastnostem a vlivem obsluhy různou účinnost. ***Materiál a metody:*** Retrospektivě byla shromažďována data z aferéz periferních kmenových buněk provedených pomocí dostupných BCS od výrobce Fresenius (ComTec a Amicus) v Ukrajinském národním onkologickém institutu (National Cancer Institute Ukraine) v letech 2017–2020. Byl vypočítán koeficient účinnosti odběru (collection efficiency coefficient – CEC) a pro každý separátor byl upraven vzorec pro predikci celkového objemu zpracované krve (total volume of processed blood – TVPB). ***Výsledky:*** Analýza dat 60 pacientů (celkem 92 provedených aferéz). Průměrné hodnoty CEC byly (53,8 ± 36,6) % pro přístroj Amicus a (44,2 ± 37,3) % pro přístroj ComTec; p = 0,22. Při použití přístroje Amicus byl získán nižší objem produktu v porovnání s přístrojem ComTec; $p = 2\times10^{-7}$. Množství odebraných kmenových buněk bylo v obou skupinách srovnatelné: (5,8 ± 5,7) $\times10^6$/kg pro Amicus a (4,1 ± 3,1) $\times10^6$/kg pro ComTech; p = 0,064. Aby bylo dosaženo optimálního množství kmenových buněk, byla provedena úprava vzorce pro odhad TVPB. ***Závěr:*** Hodnoty CEC pro oba přístroje byly v obecně akceptovaném rozmezí 30–50 % a výrazně se nelišily. Nicméně při použití přístroje Amicus bylo dosaženo nižších objemů produktu, přičemž ostatní charakteristiky byly srovnatelné.

Klíčová slova

autologní transplantace – kmenové buňky – účinnost – separace krevních složek – separace buněk – leukoferéza – Amicus – ComTec

The authors declare that 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.

Kateryna Filonenko
University Clinical Center
Department of Hematology and Transplantology
Smoluchowskiego str., 17
80 952 Gdansk
Poland
e-mail: ksfilonenko@yahoo.com, kfilonenko@uck.gda.pl.

Submitted/Obdrženo: 22. 11. 2021
Accepted/Přijato: 20. 5. 2022

doi: 10.48095/ccko2022448

Introduction

High dose chemotherapy (HDCT) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) is utilized as a standard treatment for multiple hematological malignancies and some solid tumors [1] and can significantly improve the survival of patients [2–6]. To ensure the effectiveness of graft function and timely recovery of hematopoiesis after ASCT, a sufficient number of a patient's stem cells need to be collected prior to starting the HDCT (conditioning regimen). Hematopoietic stem cells are usually mobilized into the peripheral blood by a short course of subcutaneous injections of granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF, filgrastim), and then collected with one or multiple leukapheresis procedures. According to the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) recommendations, in order to guarantee a quick recovery of blood counts after transplant, the collected peripheral blood stem cells (PBSC) should contain ≥ 2×10^6 $CD34^+$ cells/kg of patient's body weight [7–9]. A number of factors can influence the effectiveness and the duration of PBSC apheresis, including the concentration of hematopoietic stem cells in the peripheral blood on the day of collection, platelet count, hematocrit, blood cell separator (BCS) specifications, type of software used, the operator's experience etc. [7,9–11]. Before starting the apheresis, the total volume of processed blood (TVPB), a key parameter, needs to be chosen as it can affect both the duration and the efficiency of the procedure. In fact, the choice of an insufficient TVPB can lead to the unsuccessful collection, whereas opting for an excessive TVPB can affect an already weak patient by: prolonging patient's stay in a forced position, and increasing the risk of hypocalcemia/hypomagnesemia induced tetany (without appropriate replacement therapy), or increasing the risk of bleeding due to a decrease in the platelet count at the end of the apheresis procedure [9].

The purpose of our work was to determine the collection efficiency coefficient (CEC) of the PBSC using BCS available at the Department of Oncohematology of the National Cancer Institute (NCI), Ukraine, manufactured by Fresenius (ComTec and Amicus), as well as to adapt the formula for predicting the TVPB for each of the devices.

Materials and methods

The data on the procedure of PBSC apheresis in patients of the Department of Oncohematology of the NCI from 2017 to 2020 on the ComTec BCS and the Amicus BCS manufactured by Fresenius were collected retrospectively. We analyzed the complex impact of the multiple factors on efficiency of the collection. These included: demographic (age, gender) and disease (diagnosis, disease status at the time of collection) characteristics, the TVPB adopted, blood cell counts (hematocrit, platelet and leukocyte level) and the level of circulating $CD34^+$ cells at the beginning of collection, and the use of plerixafor ["Mosifer", 1.2 mL] prior to collections. The prognostic risk factors for poor mobilization that were analyzed were: age > 60 years, advanced stage of the underlying disease, number of previous therapies, prior treatment with fludarabine, melphalan and lenalidomide, low $CD34^+$ cells level before apheresis, and low platelet count prior to it [7].

The parameter for starting the apheresis was the presence of at least 20 circulating $CD34^+$ cells/μL, detected in the patient's blood by standard cytofluorimetric methods on the day of collection. The additional use of plerixafor was indicated in patients who had previously failed to mobilize sufficient numbers of stem cells with standard regimens, or collected insufficient numbers of PBSC, or in whom the number of circulating $CD34^+$ cells/μL after 4 days of mobilization with G-CSF was >10 but < 20 [7]. In addition, some patients who initially had high risk of poor mobilization were offered the use of plerixafor at the first attempt to mobilize.

The definition of 'poor mobilization' included either the inability to perform apheresis due to low $CD34^+$ cells in the peripheral blood after mobilization (< 20 cells/μL) or the inability to collect at least 2×10^6/kg $CD34^+$ cells for a maximum of four consecutive days of apheresis.

The TVPB was chosen independently by an experienced operator of a BCS based on a standard approach. For patients who did not have risk factors for poor mobilization and had a sufficient amount of the PBSC (≥ 20 cells/μL) on the day of collection, apheresis was used from the TVPB amounting to 2 or 3 volumes of circulating blood (VCB) of a patient. For patients with a high risk of unsuccessful mobilization apheresis with a larger TVPB was used, equal to 4 or 5 the patient's VCB [12–14]. To objectify the choice of the TVPB by taking into account the parameters of the BCS available in the Department of Oncohematology, the CEC was analyzed retrospectively.

The level of stem cells (SC) of the product was determined by flow cytometry. The result of the collection was defined as the amount of SC in the product per kg of patient's body weight.

For both BCS, the CEC was calculated according to the standard formula 1 [15], and the CEC of both separators were compared.

The TVPB forecasting formula has been adapted for each of the BCS available in the department from the standard formula 2 [16]

$$\text{CEC (\%)} = \frac{(\text{SC of the product (cells/μL)} \times \text{volume of the product (mL)})}{(\text{TVPB (mL)} \times \text{PBSC (cells/μL)})} \times 100\%$$

Formula 1. CEC – collection efficiency coefficient, SC – stem cells, TVPB – total volume of processed blood, PBSC – peripheral blood stem cells

$$\text{Result of product } ((10^6 \text{ cells})/\text{kg}) = \frac{\text{PBSC (cells/μL)} \times \text{CEC (\%)}}{\text{body weight (kg)}} \times \text{TVPB (mL)}$$

Formula 2. PBSC – peripheral blood stem cells, CEC– collection efficiency coefficient, TVPB –total volume of processed blood

Tab. 1. Distribution by demographic characteristics, hemogram parameters, diagnosis and disease status.

Parameters		Both groups	Amicus	ComTec
age (years)		36.7 ± 12.0	40.4 ± 12.7	39.0 ± 11.3
			P = 0.56	
gender*	female	30 (51.6 %)	19 (63.3 %)	13 (40.6 %)
	male	22 (48.4 %)	11 (36.7 %)	19 (59.4 %)
			P = 0.08	
hematocrit (%)		36.4 ± 12.0	40.2 ± 28.0	33.2 ± 12.4
			P = 0.21	
platelet level ($\times 10^9$ cells/mL)		101.3 ± 54.8	88.9 ± 55.8	114.3 ± 51.6
			P = 0.086	
leukocyte level ($\times 10^9$ cells/mL)		33.8 ± 23.1	35.5 ± 18.1	32.3 ± 26.7
			P = 0.52	
diagnosis*	Ewing's sarcoma	1 (1.6 %)	1 (3.3 %)	0 (0.0 %)
	Hodgkin lymphoma	31 (50 %)	18 (60 %)	13 (40.6 %)
	multiple myeloma	24 (38.7 %)	10 (33.3 %)	14 (43.8 %)
	non-Hodgkin lymphoma	6 (9.7 %)	1 (3.3 %)	5 (15.6 %)
			P = 0.14	
disease status*	complete response	17 (27.4 %)	7 (23.3 %)	10 (31.2 %)
	very good partial response	6 (9.7 %)	1 (3.3 %)	5 (15.6 %)
	partial response	33 (53.2 %)	17 (56.7 %)	16 (50 %)
	minimal response	2 (3.2 %)	1 (3.3 %)	1 (3.1 %)
	progression of disease	4 (6.5 %)	4 (13.3 %)	0 (0 %)
			P = 0.108	

* The following factors like gender, diagnosis, and disease status were calculated not by the number of collection attempts but by the number of patients. If one patient passed the collection on both separators, he was considered in both groups.

Statistical data processing was performed using EZR v.1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan, 2017). Descriptive statistics methods were used to present the results of the study. The arithmetic mean is (X), the error of the mean is SX, and the standard deviation is σ. The differences between samples were evaluated by Student's parametric criterion. In all cases, the critical level of significance is taken at the level 0.05. In the analysis of discrete indicators, the comparison between the groups was carried out by constructing conjugation tables and using the exact Fisher or X2-Pearson criteria. The pairwise intergroup analysis was performed using the Bonferroni amendment.

Results

In this study, we analyzed 92 stem cell apheresis procedures from 60 patients (28 males and 32 females). The mean age of patients was 36.7 ± 12.0 years. The apheresis procedures were performed using the ComTec (Fresenius Kabi, France) device in 32 patients, with a total of 48 procedures performed; and the Amicus (Fresenius Kabi, France) device in 30 patients, with a total of 43 procedures. The data on patient demographic characteristics, key hematological parameters, the distribution of diagnoses and the status of the achieved response at the time of apheresis in the two groups are presented in Tab. 1; the differences were not statistically significant.

We then compared the two groups for indicators directly related to the mobilization procedure and collection, including the number of patients at risk of failed mobilization; the use of plerixafor; the selected TVPB and the circulating $CD34^+$ cell number on the day of apheresis. The data are presented in Tab. 2. The two groups did not differ in the selected TVPB, the level of $CD34^+$ cells on the day of apheresis and the frequency of the use of plerixafor. However, the group of patients who were collected using the Amicus BCS included a higher number of patients with factors associated with unsuccessful mobilization: 48.8% vs. 27.1% (P = 0.05).

Nevertheless, the analysis of grafts from each group showed that the average numbers of the $CD34^+$ cells obtained from both separators were sat-

Table 2. Parameters of the PBSC mobilization and collection

Parameters		Both groups	Amicus	ComTec
risk of failed mobilization	no	57 (62.6 %)	22 (51.2 %)	35 (72.9 %)
	yes	34 (37.3 %)	21 (48.8 %)	13 (27.1 %)
			P = 0.05	
TVPB (ml)		12 645.5 ± 3 290.5	12 604.7 ± 3 148.24	12 682.1 ± 3 445.8
			P = 0.91	
use of plerixafor	yes	10 (11 %)	7 (16.3 %)	3 (6.2 %)
	no	81 (89 %)	36 (83.7 %)	45 (93.8 %)
			P = 0.18	
PBSC (cells/μL)		84.2 ± 81.6	81.6 ± 92.1	86.6 ± 71.9
			P = 0.78	

TVPB – total volume of processed blood, PBSC – peripheral blood stem cells

Table 3. Results of apheresis.

Parameters	Both groups	Amicus	ComTec
volume of the product (mL)	296.4 ± 148.8	217.4 ± 61.8	367.2 ± 166.6
		$P = 2\times10^{-7}$	
stem cell level in the product (cells/μL)	1 540.2 ± 1 663.2	2 107.9 ± 2 162.5	1 031.6 ± 747.4
		P = 0.0016	
collection ($\times10^6$ cells/kg)	4.9 ± 4.6	5.8 ± 5.7	4.1 ± 3.1
		P = 0.064	

TVPB – total volume of processed blood, PBSC – peripheral blood stem cells

isfactory and comparable: (5.8 ± 5.7) $\times10^6$/kg for Amicus BCS and (4.1 ± 3.1) $\times10^6$/kg for ComTec BCS (P = 0.064) (Fig. 1, Tab. 3), respectively. However, significant differences in the volume of the obtained product and the concentration of PBSC per unit volume of the product were revealed.

We observed that using the Amicus device, the final product had a smaller volume (217.4 ± 61.8 mL) compared to the ComTec device (367.2 ± 166.6 mL) (P = 0.000). Therefore, the $CD34^+$ cell concentrations in the product of the two

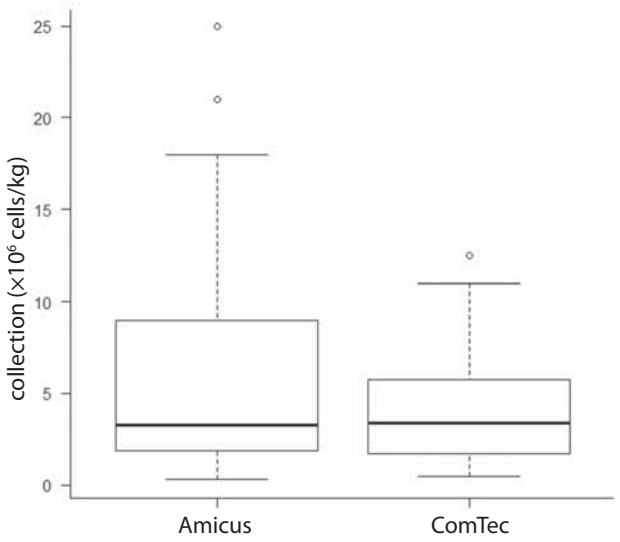


Fig. 1. Number of CD34+ cells collected per kilogram of body weight of patients for each device.

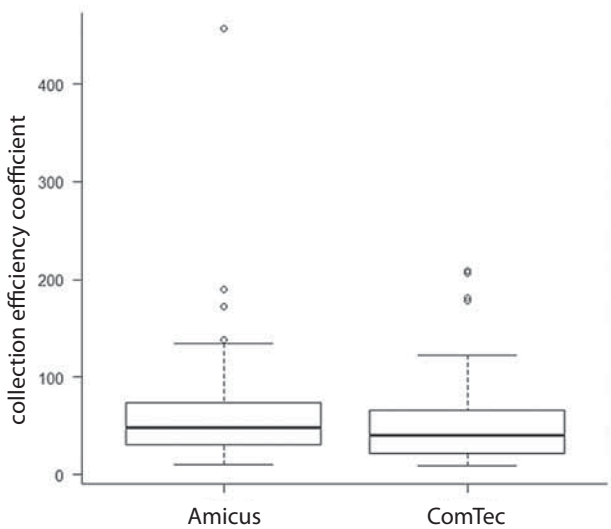


Fig. 2. Collection efficiency coefficient for each device.

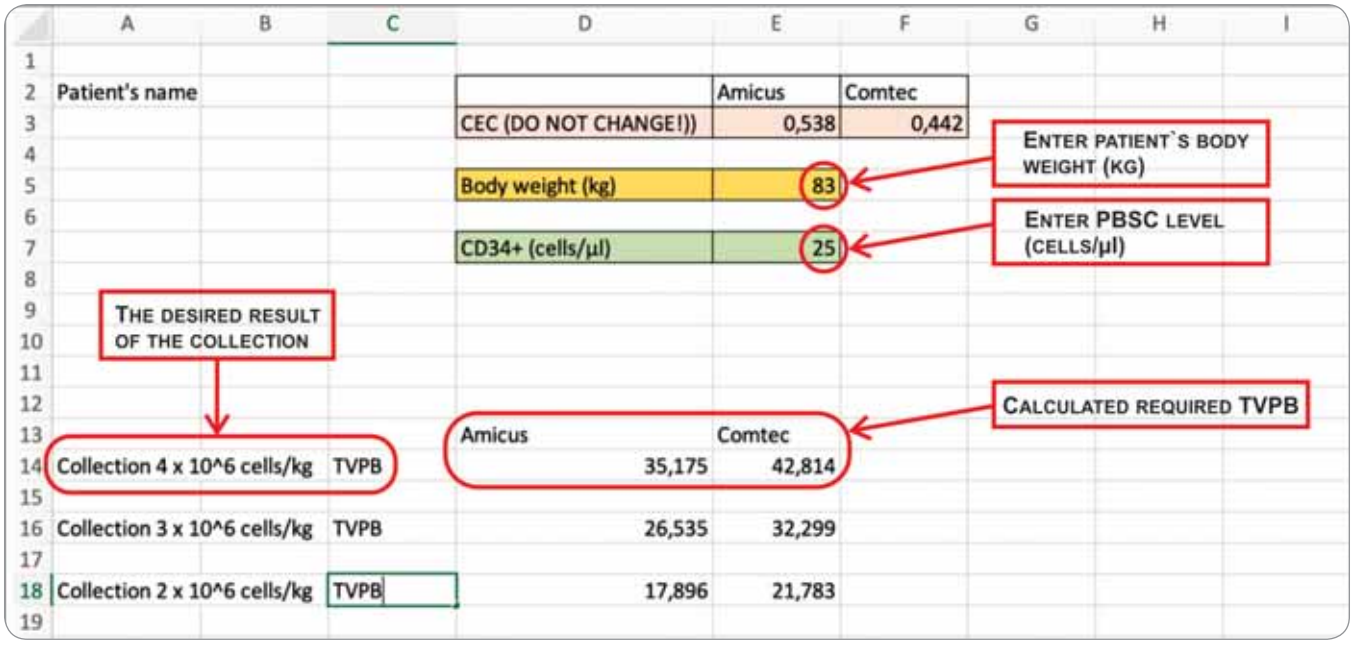


Fig. 3. The view of the spreadsheet editor created to predict the required total volume of processed blood before apheresis procedure.
CEC – collection efficiency coefficient, PBSC – peripheral blood stem cells, TVPB –total volume of processed blood

groups were: 2 107.9 ± 2 162.5 cells /µL (Amicus) and 1 031.6 ± 747.4 cells/µL, (ComTec), respectively (P = 0.0016).

The next part of the analysis was the CEC calculation for both separators. For the Amicus BCS, the mean CEC was 53.8 ± 36.6%, and for ComTec BCS, it was 44.2 ± 37.3%, P = 0.22 (Fig. 2). Thus, the CEC indicators for both separators were comparable and were not lower than the acceptable range 30–50% [15].

Further, we adapted the formula used to predict expected TVPB that must be processed to achieve the optimal number of PBSC for transplantation; this was performed for each of the devices.

Thus, having calculated the CEC for each of the devices and the target result of the collection and patients' data (body weight and number of $CD34^+$ cells on the day of apheresis), one can predict the required for this TVPB procedure.

To use the formula when planning apheresis in each of the patients in Excel is convenient, a spreadsheet editor was created to be used as an algorithm to predict the required TVPB for this procedure. According to this algorithm, to perform calculations in the appropriate columns for a given separator that will be used, it is necessary to enter the PBSC level on the day of collection (cells/µL) and the patient's weight (kg). The table will automatically calculate the TVPB, which is required for SC collection of 2×10^6/kg, 3×10^6/kg or 4×10^6/kg (Fig. 3).

Discussion

Our analysis showed that when using the ComTec and Amicus BCS used in the Department of Oncohematology of the NCI, the CEC was not less than the generally accepted range of 30–50% and did not differ significantly between the two devices. It was noted that in the group of patients whose collections were performed on the Amicus BCS, there was a higher number of those who had risk factors for unsuccessful collection, with other comparable indicators and comparability of the collection. Such data may indicate the feasibility of using this device during apheresis in patients at higher risk of unsuccessful collection.

The characteristics of the PBSC obtained as a result of apheresis on both devices of the product also did not differ in most parameters. However, it is noteworthy that the volume of the product, obtained using the Amicus device was smaller, which in turn led to the reduced use of dimethylsulfoxide (DMSO), which is a necessary reagent during the PBSC cryopreservation procedure and represents 5–10% of the total volume of cryopreserved product [17]. Thus, in some patients, the risks associated with the DMSO transfusion during the SC transfusion were reduced and the number of SC transfusion days was reduced [17–19].

In the routine practice of our department before the conducted analysis, the TVPB was chosen by the operator based on the standard approach and experience of the operator. Now, the calculation in the Excel spreadsheet editor is available to determine and standardize this parameter prior to the procedure.

Adapting the formula for predicting the total blood volume that needs to be processed to achieve the optimal number of stem cells for transplantation requires validation in a prospective study and will allow us to determine more accurately the parameters of stem cell apheresis in the future.

Thus, after performing calculations as a local practice for performing the PBSC apheresis in our department, the Amicus device is preferred over the ComTec device. A prospective evaluation of the obtained data is carried out to further validate the TVPB calculations, as well as to optimize current collections.

Conclusion

The CEC for each device was within the generally accepted limits of 30–50%, and did not differ significantly. Nevertheless, using of the Amicus BCS allowed to collect lower volumes of the product, maintaining other characteristics of the product competitive.

References

1. Duarte RF, Labopin M, Bader P et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Bone Marrow Transplant 2019; 54(10): 1525–1552. doi: 10.1038/s41409-019-0516-2.
2. Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003; 348(19): 1875–1883. doi: 10.1056/NEJMoa022340.
3. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. N Engl J Med 1996; 335(2): 91–97. doi: 10.1056/NEJM199607113350204.
4. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18(5): 788–793. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.10.010.
5. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet 1993; 341(8852): 1051–1054. doi: 10.1016/0140-6736(93)92411-I.
6. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995; 333(23): 1540–1545. doi: 10.1056/NEJM199512073332305.
7. Mohty M, Hübel K, Kröger N et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 2014; 49(7): 865–872. doi: 10.1038/bmt.2014.39.
8. Carreras E, Dufour C, Mohty M et al. The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Springer 2019: 117–121. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5.
9. Giralt S, Costa L, Schriber J et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(3): 295–308. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013.
10. Mohty M, Hübel K, Kröger N et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 2014; 49(7): 865–872. doi: 10.1038/bmt.2014.39.
11. Gertz MA. Current status of stem cell mobilization. Br J Haematol 2010; 150(6): 647–662. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08313.x.
12. Abrahamsen JF, Stamnesfet S, Liseth K et al. Large-volume leukapheresis yields more viable CD34+ cells and colony-forming units than normal-volume leukapheresis, especially in patients who mobilize low numbers of CD34+ cells. Transfusion 2005; 45(2): 248–253. doi: 10.1111/j.1537-2995.2004.04210.x.
13. Bojanic I, Mazic S, Rajic L et al. Large volume leukapheresis is efficient and safe even in small children up to 15 kg body weight. Blood Transfus 2017; 15(1): 85–92. doi: 10.2450/2016.0151-15.
14. Duong HK, Savani BN, Copelan E et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(9): 1262–1273. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.003.
15. Almeida-Neto C, Rocha V, Moreira FR et al. Validation of a formula predictive of peripheral blood stem cell yield and successful collection in healthy allogeneic donors. Hematol Transfus Cell Ther 2020; 42(2): 164–165.e5. doi: 10.1016/j.htct.2019.04.004.
16. Rosenbaum ER, O'Connell B, Cottler-Fox M. Validation of a formula for predicting daily CD34(+) cell collection by leukapheresis. Cytotherapy 2012; 14(4): 461–466. doi: 10.3109/14653249.2011.652733.
17. Shu Z, Heimfeld S, Gao D. Hematopoietic SCT with cryopreserved grafts: adverse reactions after transplantation and cryoprotectant removal before infusion. Bone Marrow Transplant 2014; 49(4): 469–476. doi: 10.1038/bmt.2013.152.
18. Júnior AM, Arrais CA, Saboya R et al. Neurotoxicity associated with dimethylsulfoxide-preserved hematopoietic progenitor cell infusion. Bone Marrow Transplant 2008; 41(1): 95–96. doi: 10.1038/sj.bmt.1705883.
19. Donmez A, Tombuloglu M, Gungor A et al. Clinical side effects during peripheral blood progenitor cell infusion. Transfus Apher Sci 2007; 36(1): 95–101. doi: 10.1016/j.transci.2006.05.019.

Kardiovaskulárne komplikácie u pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek – úloha kardiomarkerov

Cardiovascular complications among hematopoietic cell transplantation survivors – the role of cardiomarkers

Harvanová Ľ.[1,2], Lábska V.[1], Bojtárová E.[1], Hrubiško M.[1,2], Bátorová A.[1], Dúbrava J.[3], Gergeľ J.[4], Mladosievičová B.[5]

[1] Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, LF SZU a UN Bratislava
[2] Katedra hematológie a transfuziológie, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Slovenská republika
[3] Oddelenie funkčnej diagnostiky, UN Bratislava
[4] Oddelenie klinickej biochémie, Medirex, Bratislava
[5] Ústav patologickej fyziológie, LF UK, Bratislava

Súhrn

Východiská: Alogénna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek (TKB) sa stala liečebnou modalitou pre mnohé malígne a nemalígne ochorenia. Počet dlhodobo prežívajúcich pacientov sa neustále zvyšuje. Transplantácia môže zapríčiniť poškodenia rôznych orgánov a tkanív – od minimálnych potenciálne progredujúcich subklinických zmien až po život ohrozujúce stavy. Cieľom tejto práce bolo vyhodnotiť prognostickú hodnotu vysokosenzitívneho kardiálneho troponínu T (hs-cTnT) a N-terminálneho fragmentu mozgového nátriuretického peptidu (NT-proBNP) v diagnostike kardiotoxicity, ako aj včasnej identifikácie vysokorizikových pacientov z hľadiska možného vzniku kardiálnej komplikácie po alogénnej TKB. ***Súbor pacientov a metódy:*** Súbor tvorilo 63 pacientov s hematologickými malignitami s mediánom veku 37 rokov v čase alogénnej TKB. Kardiálne biomarkery boli vyšetrované pred podaním prípravného režimu (PR) a deň +1, +14 a +30 po TKB. Systolická a diastolická funkcia bola vyhodnotená echokardiograficky pred podaním PR a 1 mesiac po TKB. ***Výsledky:*** Zmeny v koncentráciách NT-proBNP a hs-cTnT v priebehu 30 dní po TKB boli štatisticky významné ($p < 0{,}001$ vs. $p = 0{,}02$). U 7 pacientov (11,1 %) sa objavila kardiovaskulárna komplikácia, ktorá bola definovaná ako arytmia, perikardiálny výpotok s tamponádou srdca a srdcové zlyhanie. Multivariantnou analýzou sme zistili, že najsilnejším prognostickým faktorom kardiálnych komplikácií bolo súčasné pretrvávanie zvýšených hodnôt NT-proBNP a hs-cTnT s odstupom 14 dní od TKB ($p < 0{,}0001$). Pri súčasnej pozitivite obidvoch kardiálnych markerov v deň +14 po TKB bola zaznamenaná najlepšia hodnota oblasti pod krivkou (area under the curve – AUC) (0,95). ***Záver:*** Opakované meranie plazmatických koncentrácií NT-proBNP a hs-cTnT môže byť užitočným markerom pre včasnú detekciu poškodenia srdca u pacientov liečených alogénnou TKB a môže identifikovať pacientov s vysokým rizikom rozvoja kardiotoxicity. Súčasná pozitivita obidvoch kardiomarkerov bola silnejším prognostickým markerom ako len pozitivita jedného z nich.

Kľúčové slová

alogénna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek – kardiálne biomarkery – kardiotoxicita – akútne komplikácie

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

The authors declare that 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.

doc. MUDr. Ľubica Harvanová, PhD.
Klinika hematológie
a transfuziológie LF UK, LF SZU a UN
Antolská 11
Bratislava 85107
Slovenská republika
e-mail: lubica.roziakova@gmail.com

Submitted/Obdržané: 18. 2. 2021
Accepted/Prijaté: 3. 5. 2021

doi: 10.48095/ccko2022454

Summary

Background: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) offers potentially curative therapy for numerous malignant and nonmalignant diseases. The number of survivors and length of follow-up after successful HSCT is continually increasing. HSCT can induce damage of various organs and tissues – from minimal potentially progressive subclinical changes to life-threatening conditions. The aim of this thesis was to assess the prognostic value of high sensitive cardiac troponin T (hs-cTnT) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) testing and early identification of patients at high risk of a cardiac event after allogeneic HSCT. ***Patients and methods:*** Sixty-three patients with the median age of 37 years at the time of allogeneic HSCT for hematologic diseases were studied. Cardiac biomarkers were serially measured before conditioning regimen and at days 1, 14 and 30 after HSCT. Cardiac systolic and diastolic functions were assessed before the conditioning regimen and 1 month after HSCT by echocardiography. ***Results:*** The differences in plasma NT-proBNP and hs-cTnT concentrations during the 30 days following HSCT were statistically significant ($P < 0.001$ vs. $P = 0.02$). Seven of 63 patients (11.1 %) developed a cardiac event defined as cardiovascular dysrhythmias, pericarditis with cardiac tamponade and heart failure. By multivariate analysis, the strongest prognostic factor of cardiac event was an increased level of hs-cTnT and NT-proBNP persisted for a period of 14 days after HSCT ($P < 0.0001$). The area under the curve from hs-cTnT testing plus NT-proBNP testing together (AUC = 0.95) was superior to each diagnostic modality alone. ***Conclusion:*** Measurements of plasma NT-proBNP and hs-cTnT concentrations might be a useful tool for identification of high-risk patients requiring further cardiological follow up. Measurement of hs-cTnT plus NT-proBNP together was superior to hs-cTnT and NT-proBNP measurements alone.

Key words

allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – cardiac biomarkers – cardiotoxicity – acute complications

Úvod

Transplantácia kmeňových krvotvorných buniek (TKB) má nezastupiteľné miesto v liečbe závažných hematologických ochorení a stala sa potenciálne kuratívnou liečebnou modalitou. Pokrok v liečbe a podpornej starostlivosti o pacientov s malígnymi a nemalígnymi hematologickými ochoreniami vyústil nielen do ich zlepšeného celkového prežívania, ale aj do zvyšujúceho sa počtu prežívajúcich pacientov. Ročne sa realizuje celosvetovo asi 50 000 transplantácií. Očakáva sa, že počet dlhodobo prežívajúcich pacientov sa viac ako zdvojnásobí z 242 000 v roku 2020 na viac ako pol milióna v roku 2030 [1].

Transplantácie krvotvorných buniek môžu zapríčiniť poškodenia rôznych orgánov a tkanív – od minimálnych potenciálne progredujúcich subklinických zmien až po život ohrozujúce stavy. Kardiotoxicita môže viesť až k ohrozeniu života po TKB. Carver et al definovali včasnú kardiotoxicitu po TKB ako kardiotoxicitu vznikajúcu počas podávania prípravného režimu a s odstupom do 100 dní od TKB [2].

Údaje o výskyte kardiovaskulárnych (KVS) komplikácií sa v jednotlivých štúdiách líšia, incidencia je udávaná od 1 % až po 43 % [3]. Riziko úmrtia z kardiovaskulárnej príčiny po TKB je 1,7–2,3 násobne vyššie ako v bežnej populácii [4]. Medzi včasné kardiovaskulárne komplikácie po TKB patrí srdcové zlyhanie, arytmie, koronárna artériová choroba, ischémia a tromboembolizmus [5].

Medzi hlavné rizikové faktory akútnej kardiotoxicity patrí kumulatívna dávka antracyklínov (ANT) a ich podanie s časovým odstupom menej ako 60 dní pred TKB, počet cyklov chemoterapie (CHT) pred TKB, cyklofosfamid v prípravnom režime, anamnéza srdcového ochorenia alebo reakcia štepu proti hostiteľovi (graft versus host disease – GvHD) [6].

Včasná identifikácia rizikových pacientov z hľadiska možného rozvoja kardiotoxicity predstavuje primárny cieľ hematoonkológov a kardiológov. Najvhodnejšia metóda, ktorá by dokázala detekovať a monitorovať progresiu kardiotoxicity by mala mať vysokú špecificitu a senzitivitu, neinvazívnosť, opakovateľnosť, ľahkú reprodukovateľnosť, nezávislosť od záťažových podmienok a finančnú nenáročnosť. V súčasnosti používané neinvazívne diagnostické postupy zahŕňajú hodnotenie ejekčnej frakcie ľavej komory (EFĽK) pomocou echokardiografického vyšetrenia, ktorá však ukázala nízku diagnostickú senzitivitu a nízku prediktívnu hodnotu v detekcii subklinickej kardiotoxicity. Odhalenie subklinických foriem kardiotoxicity si vyžaduje pravidelné sledovanie pacientov a monitorovanie parametrov, ktoré môžu včas upozorniť na postihnutie srdca. Na druhej strane, nie všetci pacienti si vyžadujú časté opakované vyšetrenie EFĽK, nakoľko to môže mať negatívny vplyv na celkové náklady zdravotnej starostlivosti [7].

V súčasnosti sa hľadajú diagnostické metódy, ktoré by včas identifikovali pacientov ohrozených rozvojom kardiotoxicity. Cieľom tejto práce bolo zistiť prognostickú úlohu kardiálnych biomarkerov – vysokosenzitívneho kardiálneho troponínu T (hs-cTnT) a N-terminálneho fragmentu nátriuretického peptidu typu B (NT-proBNP) vo včasnej detekcii kardiovaskulárnych komplikácií po alogénnej TKB.

Súbor pacientov

Súbor tvorilo 63 dospelých pacientov (39 mužov a 24 žien), ktorí podstúpili TKB na Klinike hematológie a transfuziológie LF UK, LF SZU a UN Bratislava. Medián veku v čase transplantácie bol 37 rokov (rozsah 19–67 rokov). Štyridsaťštyri (69,8 %) pacientov bolo pred TKB liečených ANT s mediánom kumulatívnej dávky (prepočítanej na doxorubicín) 250 mg/m^2 (rozsah 100–520 mg/m^2), 20 pacientov dostalo rádioterapiu (RT) na centrálny nervový systém (CNS) v celkovej dávke 24 Gy a 2 pacienti RT na mediastinum v celkovej dávke 24 Gy. Zdrojom kmeňových krvotvorných buniek bola kostná dreň u 4 pacientov a periférne kmeňové krvotvorné bunky (PKB) u 59 pacientov. Darcom krvotvorných buniek bol HLA-zhodný súrodenec v 27 prípadoch a nepríbuzenský darca v 36 prípadoch. Väčšina pacientov (80,9 %) mala myeloablatívny prípravný

režim. V rámci profylaxie GvHD dostávali pacienti cyklosporín A s metotrexátom. Akútna GvHD sa objavila u 22 pacientov a liečba pozostávala z posilnenia imunosupresívnej terapie kortikosteroidom alebo mykofenolát mofetilom. Piati pacienti boli pred TKB liečení na artériovú hypertenziu, 3 pacienti mali diabetes mellitus a 18 pacientov hyperlipidémiu. Charakteristiky pacientov sú uvedené v tab. 1.

Práca bola schválená Etickou komisiou Univerzitnej nemocnice v Bratislave. Každý pacient bol poučený a podpísal informovaný súhlas.

Tab. 1. Charakteristika súboru pacientov.

Vek v čase TKB		**Typ alogénnej TKB**	
vek (medián)	19–67 rokov (37 rokov)	príbuzenská	27
Pohlavie		nepríbuzenská	36
muži	39	**Zdroj KB**	
ženy	24	PKB	59
Diagnóza		KD	4
AML	21	**Prípravný režim**	
B-ALL	18	BUCY2	29
T-ALL	2	TBI+CY	19
CML	5	CY+ATG	2
SAA	5	BEAM	1
HL	1	BU+FLU+CY	7
OMF/ET	1.1	FLU+CY+ATG	2
MDS	9	BU+FLU+ATG	1
Predtransplantačná liečba		FLAMSA	2
ANT	44	**GvHD**	
RT na kranium	20	Akútna GvHD	22
RT na mediastinum	2		

AML – akútna myeloblastová leukémia, ALL – akútna lymfoblastová leukémia, ANT – antracyklín, ATG – antitymocytový globulín, BU – busulfan, CML – chronická myeloidná leukémia, CY – cyklofosfamid, FLU – fludarabín, GvHD – reakcia štepu proti hostiteľovi, MDS – myelodysplastický syndróm, OMF – osteomyelofibróza, PNH – paroxyzmálna nočná hemoglobínúria, RT – radioterapia, SAA – ťažká aplastická anémia, TBI – celotelové ožiarenie, TKB – transplantácia kmeňových krvotvorných buniek

Metódy

Analýzy kardiálnych markerov

Spolu bolo vyšetrených 252 vzoriek u 63 pacientov. Vyšetrenie kardiálnych markerov prebiehalo v spolupráci s Oddelením klinickej biochémie Univerzitnej nemocnice Bratislava. Vzorky venóznej krvi boli odoberané z centrálneho venózneho katétra približne o 6:00 hodine. Opakované merania plazmatických hladín NT-proBNP a hs-cTnT sme realizovali pred zahájením prípravného režimu (PR), 1 deň po TKB (D + 1), 14 dní po TKB (D + 14) a 30 dní po TKB (D + 30). Plazmatické koncentrácie kardiomarkerov boli vyšetrené ihneď v deň odberu prostredníctvom elektrochemiluminiscenčnej imunoanalýzy s použitím analyzátora Elecsys 2010 (Roche Diagnostics) pomocou diagnostickej súpravy Elecsys hs TnT STAT (Roche Diagnostics) a Elecsys NT-proBNP (Roche Diagnostics). Hodnoty vylučujúce poškodenie kardiomyocytu pre hs-cTnT boli < 0,014 µg/l a hodnoty vylučujúce akútne srdcové zlyhanie pre NT-proBNP boli pod 450 ng/l u ľudí do 50 rokov a pod 900 ng/l u ľudí vo veku 50–75 rokov.

Systolické a diastolické echokardiografické parametre

Echokardiografické vyšetrenia boli realizované pred podaním prípravného režimu a 1 mesiac po TKB v spolupráci s Oddelením funkčnej diagnostiky Univerzitnej nemocnice. Systolická funkcia bola sledovaná prostredníctvom EFĽK, diastolická funkcia bola hodnotená prostredníctvom vrcholovej rýchlosti plnenia ľavej komory vo včasnej diastole (E), vrcholovej rýchlosti plnenia ĽK v čase predsieňovej systoly (A), pomeru E/A, deceleračného času včasného diastolického plnenia ĽK (DT) a času izovolumetrickej relaxácie ĽK (IRVT).

Štatistická analýza

Základné charakteristiky súboru pacientov, ako vek v čase TKB a kumulatívna dávka ANT, boli vyjadrené ako medián a rozsah. Premenné hodnoty (echokardiografické parametre) boli vyjadrené ako priemer ± smerodajná odchýlka (standard deviation – SD). Hodnoty NT-proBNP a hs-cTnT boli vyjadrené ako medián a medzikvartilové rozpätie. V prípade nepreukázania normality rozloženia parametrov sme na porovnanie použili Mann-Whitneyov test a Wilcoxonov test, pri preukázaní normality rozloženia parametrov sme použili Studentov t-test. Pre porovnávanie viacerých skupín alebo viacerých hodnôt nameraných u jedného pacienta sme použili Kruskal-Wallisov test a test repeated mesures ANOVA. Asociácie medzi premennými boli vyhodnocované prostredníctvom Spearmannovho korelačného koeficientu. Signifikantnosť vybraných rizikových faktorov bola vyhodnocovaná pomocou multivariantnej logistickej regresie. Charakteristiky jednotlivých diagnostických testov boli vyhodnocované prostredníctvom ROC (Receiver Operating Characteristic) kriviek. Na štatistické spracovanie sme použili štatistický program MedCalc verzia 14. Za signifikantný rozdiel sme považovali pravdepodobnosť nulovej hypotézy <5 % ($p < 0,05$).

Výsledky

V našom súbore sme klinicky významnú kardiotoxicitu definovanú ako arytmiu, perikardiálny výpotok s tamponádou a srdcové zlyhanie zaznamenali u 7 pacientov. Prevalencia kardiotoxicity bola 11,1 %, u 1 pacienta viedla k úmrtiu a u 1 pacienta neumožnila pokračovanie v protinádorovej liečbe.

V skupine pacientov s klinickou kardiotoxicitou sme zaznamenali signifikantne vyššie hodnoty NT-proBNP v deň +1 a deň +14 po TKB (graf 1). Signifikantné zmeny hodnôt hs-cTnT u pacientov s a bez klinicky významnej kardiotoxicity zobrazuje graf 2.

Jednotlivé parametre systolickej a diastolickej funkcie sú uvedené v tab. 2. V našom súbore sme zaznamenali signifikantný pokles pomeru E/A a EFĽK po TKB.

Na základe multivariantnej analýzy nám ako silný prognostický faktor klinickej kardiotoxicity po TKB vyšli abnormálne hodnoty NT-proBNP v deň +14 ($p = 0,0002$), hodnoty hs-cTnT v deň +14 ($p = 0,03$) a súčasná pozitivita obidvoch kardiomarkerov v deň +14 ($p < 0,0001$). S týmito prognostickými faktormi sme ďalej pracovali pri vyhodnocovaní jednotlivých charakteristík diagnostických testov (tab. 3).

Charakteristiky jednotlivých diagnostických testov

Najvyššia hodnota AUC (area under curve, plocha pod ROC krivkou – receiver operating characteristic curve) pre NT-proBNP bola nameraná na deň +14 po TKB (AUC = 0,92) so senzitivitou 100 % (95 % CI 59,0–100,0) a špecificitou 83,93 % (95 % CI 71,7–92,4) pri cut-off hodnote > 1 411 ng/l. Vysokosenzitívny troponín T tiež dosiahol najvyššiu hodnotu AUC nameranú v deň +14 po TKB (AUC = 0,92). Senzitivita cut-off hodnoty > 0,014 µg/l pre hs-cTnT bola v tomto čase 100 % (95 % CI 59,9–100,0) a špecificita 83,93 % (95 % CI 71,4–92,4).

Pri súčasnej pozitivite obidvoch kardiálnych markerov (nad referenčné hodnoty) v deň +14 po TKB bola podľa analýzy ROC krivky zaznamenaná najlepšia hodnota AUC (AUC = 0,95). Senzitivita bola 100 % (95 % CI 59,0–100,0) a súčasne došlo k zvýšeniu špecificity na 89,29 % (95 % CI 78,12–95,97).

Diskusia

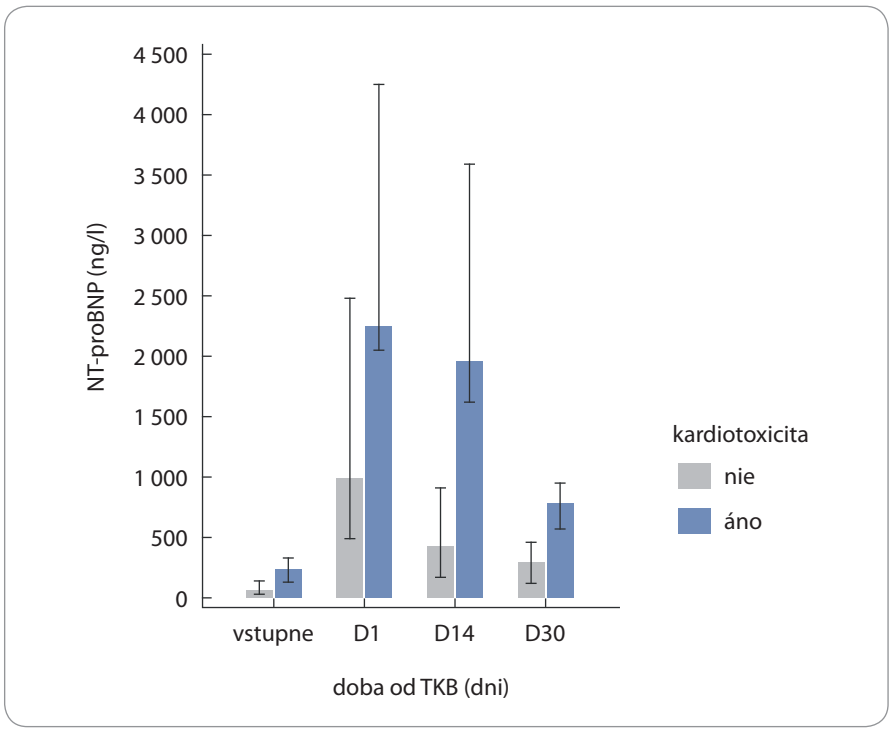
V predloženej prospektívnej práci sme zisťovali abnormality a dynamiku kardiálnych markerov, výskyt klinickej kardiotoxicity a možnosti jej včasnej detekcie u pacientov liečených alogénnou TKB. Principiálnym zistením bolo, že KVS komplikácie a následky boli rôzneho stupňa od minimálnych prechodných zmien kardiálnych biomarkerov cez perzistujúce abnormality biomarkerov, echokardiografické abnormality až po život ohrozujúcu kardiotoxicitu, ktorá u jednej pacientky skončila exitom a u druhého pacienta neumožnila pokračovanie v protinádorovej liečbe.

V klinickej praxi však nie je možné sledovanie všetkých pacientov z hľadiska možného rozvoja kardiotoxicity. Preto je vhodná riziková stratifikácia pacientov a zvýšenú pozornosť venovať hlavne vysokorizikovým pacientom. V rámci rizikovej stratifikácie by mohli byť užitočné práve kardiálne biomarkery. Zistili sme, že súčasná pozitivita biomarkerov (NT-proBNP a hs-cTnT) v deň +14 po TKB by mohla vyčleniť skupinu pacientov vysokorizikových z rozvoja kardiotoxicity. Táto diagnostická metóda mala v našej práci vysokú senzitivitu a špecificitu.

V súčasnosti medzi štandardné metódy monitorovania kardiálnej funkcie počas protinádorovej liečby patrí hodnotenie EFĽK, ktorá však môže podhodnotiť včasné poškodenie srdca, pretože kompenzačné mechanizmy srdca udržujú EFĽK v norme už v čase objavenia sa abnormalít kardiomyocytov [8]. Preto je potreba hľadania nových neinvazívnych, vysokosenzitívnych a finančne nenáročných metód na včasnú identifikáciu vysokorizikových pacientov.

V nedávno publikovanej práci u takmer 600 pacientov po alogénnej TKB sledovali autori vplyv podávania potransplantačného cyklofosfofamidu na rozvoj akútnej kardiotoxicity po TKB. Medzi signifikantné prediktory akútnej kardiotoxicity do 100 dní po TKB patril vek > 55 rokov, anamnéza hypertenzie, arytmie, diabetu a kardiálnej komorbidity. Naopak prípravný režim ani GvHD profylaxia nepatrili medzi prediktory kardiotoxicity. Kumulatívna incidencia akútnej kardiotoxicity stúpala s výškou skóre a dosahovala 19 % u pacientov s 3 alebo 4 rizikovými faktormi [9].

Armenian et al sledovali rozvoj KVS komplikácií u 1 930 pacientov, ktorí



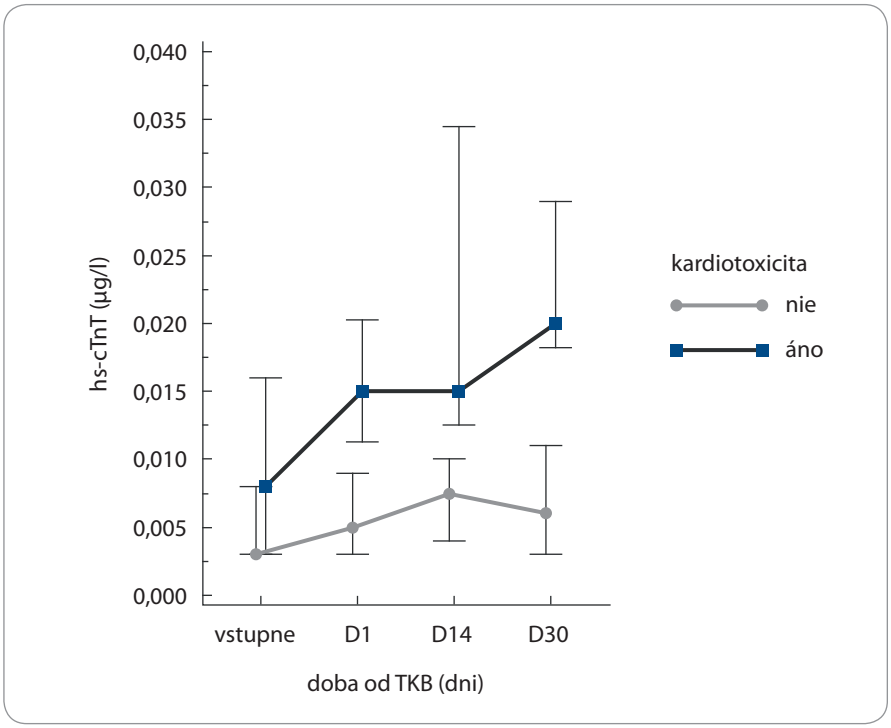
Graf 1. Hodnoty N-terminálneho fragmentu mozgového nátriuretického peptidu typu B (NT-proBNP) u pacientov s klinickou kardiotoxicitou a bez nej.

podstúpili TKB a prežili aspoň 1 rok po TKB. Medzi rizikové faktory KVS komplikácií patrila kumulatívna dávka ANT ≥ 250 mg/m^2, ožiarenie mediastina, vek > 50 rokov, anamnéza hypertenzie, diabetu a fajčenia. Pacienti s prítomnosťou ≤ 3 rizikových faktorov boli zaradení do nízkeho rizika, s 4–5 rizikovými faktormi do stredného rizika a prítomnosť 6 faktorov zaradila pacientov do vysokého rizika. Desaťročná kumulatívna incidencia KVS príhod bola 3,7 % u pacientov s nízkym rizikom, 9,9 % pri strednom a 26,2 % pri vysokom riziku [10].

V súbore 216 pacientov, ktorí podstúpili haploidentickú transplantáciu s prípravným režimom pozostávajúcim z busulfanu, cyklofosfamidu a anti-T-lymfocytárneho globulínu malo 5,6 % pacientov kardiálnu toxicitu 3. a 4. stupňa. Medzi nezávislé rizikové prediktory závažnej kardiotoxicity patrilo pretransplantačné ECOG skóre (≥ 2), abnormality ST segmentu a T-vlny na EKG, hyperlipidémia a dávka cyklofosfamidu (≥ 1,8 g/m^2/deň). Incidencia závažnej kardiotoxicity bola 50,0 %, 6 % a 1,3 % pre pacientov vo vysokom riziku (s prítomnosťou 3–4 rizikových faktorov), v strednom riziku (2 faktory) a nízkom riziku (0–1 faktor) ($p < 0,001$) [11].

V súčasnosti sa hľadajú neinvazívne a finančne nenáročné diagnostické metódy, ktoré by včas identifikovali pacientov ohrozených rozvojom kardiotoxicity. Význam kardiálnych troponínov a nátriuretických peptidov je nepopierateľný a väčšina literárnych údajov ako aj Európska kardiologická spoločnosť ich meranie odporúča pri rizikovej stratifikácii, diagnostike včasného KVS ochorenia počas onkologickej liečby aj po jej ukončení, tiež pri identifikácii onkologických pacientov, ktorí môžu mať benefit z kardioprotektívnej liečby, a reálna je aj ich prognostická hodnota pri identifikácii tých pacientov, ktorí budú potrebovať dlhodobé sledovanie KVS ochorenia [12–14].

Nátriuretické peptidy sú syntetizované v kardiomyocyte ako odpoveď na tlakové a objemové preťaženie. Viacero prác potvrdilo signifikantný vzostup nátriuretických peptidov krátko po TKB, ako aj ich perzistujúce elevácie vo včasnom potransplantačnom období [15].



Graf 2. Hodnoty vysokosenzitívneho kardiálneho troponínu T (hs-cTnT) u pacientov s klinickou kardiotoxicitou a bez nej.

Tab. 2. Parametre systolickej a diastolickej funkcie pred a po TKB.

	pred TKB	po TKB	p-hodnota
Systolické parametre			
EFĽK (%)	64 ± 5,2	61 ± 4,0	0,02
Diastolické parametre			
E/A	1,39 ± 0,32	1,1 ± 0,29	0,0003
DT (ms)	170 ± 19,3	176,6 ± 28	0,31
IVRT (ms)	75,5 ± 6,7	76,8 ± 8,4	0,5

DT – deceleračný čas včasného diastolického plnenia ľavej komory, E/A – pomer vrcholovej rýchlosti plnenia ľavej komory vo včasnej diastole a v čase predsieňovej systoly, EFĽK – ejekčná frakcia ľavej komory, IVRT – čas izovolumetrickej relaxácie ľavej komory,TKB – transplantácia kmeňových krvotvorných buniek

Iniciálny vzostup hladiny NT-proBNP po TKB môže byť odrazom poškodenia srdca spôsobeného podaným prípravným režimom a akútnym objemovým preťažením následkom masívnej hydratácie, prítomnosti dimetylsulfoxidu v transplantáte a použitia kostnej drene ako zdroja krvotvorných buniek. Prípravný režim navyše spôsobuje aktiváciu endotelových buniek a makrofágov s následným uvoľnením zápalových cytokínov ako sú tumor nekrotizujúci faktor (TNF-α) alebo interleukíny (IL) 1 a 6. Zápalové cytokíny môžu hrať dôležitú úlohu v patogenéze srdcového zlyhávania inhibíciou kontraktility myokardu, navodením hypertrofie myokardu a apoptózy kardiomyocytu [16]. Na druhej strane je však známe, že nátriuretické peptidy môžu byť produkované aj nádorovou bunkou bez prítomnosti kardiálneho zlyhávania. Syntéza proBNP môže byť stimulovaná zápalovými cytokínmi, ako je TNF, a niektorými inter-

Tab. 3. Porovnanie vlastností jednotlivých diagnostických testov.

Vlastnosti diagnostického testu	NT-proBNP > 450 ng/l, > 900 ng/l (> 50 rokov)	NT-proBNP > 1 411 ng/l	hs-cTnT > 0,014 µg/l	súčasná pozitivita obidvoch KM*
senzitivita (%)	100	100	100	100
špecificita (%)	55,36	83,93	83,93	89,29
AUC	0,78	0,92	0,92	0,95
pozitívna prediktívna hodnota (%)	21,88	43,75	43,75	53,8
negatívna prediktívna hodnota (%)	100	100	100	100
pozitívny pravdepodobnostný pomer	2,24	6,22	6,22	9,33
negatívny pravdepodobnostný pomer	0	0	0	0

* hodnoty kardiomarkerov nad referenčné hodnoty, AUC – oblasť pod krivkou, hs-cTnT – vysokosenzitívny kardiálny troponín T, NT-proBNP – N-terminálny fragment mozgového nátriuretického peptidu typu B

leukínmi produkovanými nádorom. NT-proBNP a troponín T môžu byť cenné markery nielen kardiálneho poškodenia počas chemoterapie, ale aj prognózy onkologických chorôb [17].

Vzostup v koncentrácii kardiálnych troponínov je odrazom štrukturálneho poškodenia myocytu a aj minimálne abnormality v hladinách cTnT sa môžu spájať s akútnym poškodením myokardu. Pri poškodení kardiomyocytu sa troponín uvoľňuje z cytoplazmy do séra a je ľahko detekovateľný. Väčšina troponínu je však naviazaná na aktín a uvoľňuje sa pomaly, čo umožňuje detekovať nielen akútne, ale aj prebiehajúce poškodenie [18]. Pre chemoterapiou navodenú kardiotoxicitu, ktorá je spojená s neischemickou etiológiou, sú typické nízke a perzistujúce elevácie odrážajúce pokračujúce poškodzovanie myokardu. Tieto vlastnosti troponínu a vývin vysokosenzitívnych testov ho predisponujú na biomarker včasnej detekcie kardiotoxicity.

Iba málo prác sledovalo prediktívnu úlohu kardiomarkerov v detekcii kardiotoxicity. Sandri et al na základe perzistujúcich abnormalít NT-proBNP s odstupom 72 hodín po vysokodávkovanom cyklofosfamide vyčlenili vysokorizikovú skupinu pacientov, v ktorej došlo súčasne k zhoršeniu parametrov systolickej a diastolickej funkcie [19]. Podobne aj Coghlan et al vo svojich odporúčaniach pre pacientov s amyloidózou definovali pacientov s perzistujúcim zvýšením hladiny NT-proBNP nad dvojnásobok normy za vysokorizikových z hľadiska možného rozvoja kardiotoxicity [20]. V práci zahŕňajúcej 37 pacientov po alogénnej TKB autori identifikovali vysokorizikovú skupinu pacientov, ktorá bola ohrozená kardiovaskulárnou komplikáciou v priebehu 6 mesiacov po TKB. Za rizikovú skupinu boli považovaní pacienti s perzistujúcimi eleváciami NT-proBNP a hs-cTnT s odstupom 14 dní po transplantácii [21].

Aj napriek mnohým štúdiám zameraným na význam kardiomarkerov v detekcii kardiotoxicity, stále neexistujú všeobecne akceptované závery pre klinickú prax. Mnohé práce zahŕňajú len malé počty vyšetrovaných pacientov, s rôznymi malignitami, v rôznom štádiu ochorenia a liečenými rôznymi protinádorovými liekmi. Navyše rôzne štúdie vyšetrujú rôzne nátriuretické peptidy (ANP, NT-proANP, BNP alebo NT-proBNP), používajú rôznu metodiku ich stanovenia s inými „cut-off " hodnotami a odberom vzoriek v rôznych časových intervaloch v závislosti od podania protinádorovej liečby.

Vstupné meranie kardiomarkerov – nátriuretických peptidov a troponínov – je obzvlášť dôležité, najmä ak sú prítomné u pacienta ďalšie KVS ochorenia, ktoré môžu spôsobiť zvýšenie týchto iniciálnych hodnôt. Z toho dôvodu, aby sa zmeny v dynamike vyšetrovaných kardiomarkerov mohli správne použiť na interpretáciu nových kardiálnych komplikácií. Izolovaná elevácia biochemických kardiomarkerov nikdy alebo len zriedka oprávňuje k ukončeniu protinádorovej liečby. Mala by viesť k diskusii medzi onkológom a kardiológom ohľadom možného benefitu a možného poškodenia ďalšou protinádorovou liečbou. Na základe elevácií kardiomarkerov by sa mala zvýšiť frekvencia monitorovania pacienta, zahájiť kardioprotektívna liečba alebo doplniť ďalšie kardiologické vyšetrenia [14]. Hodnotenie významu kardiovaskulárnych komplikácií onkologickej liečby však patrí do rúk onkológa.

Záver

Súčasná pozitivita abnormálnych hodnôt NT-proBNP a hs-cTnT s časovým odstupom 14 dní po TKB bola spojená s vysokým rizikom rozvoja kardiovaskulárnych komplikácií. Naše zistenia prispeli k lepšej rizikovej stratifikácii pacientov po liečbe, pričom považujeme za žiaduce, aby sa aspoň pacientom s abnormalitami kardiálnych enzýmov venovala dôslednejšia dlhodobá starostlivosť. Potrebné sú však väčšie prospektívne a multicentrické štúdie na definovanie prognostickej úlohy kardiomarkerov v detekcii kardiotoxicity v uvedenej vybranej skupine pacientov.

Literatúra

1. Saunders IM, Tan M, Koura D et al. Long-term follow-up of hematopoietic stem cell transplant survivors: a focus on screening, monitoring, and therapeutics. Pharmacotherapy 2020; 40(8): 808–841. doi: 10.1002/phar.2443.
2. Carver JR, Desai CJ. Cardiovascular toxicity of antitumor drugs: dimension of the problem in adult settings. In: Mi-

notti G. Cardiotoxicity of non-cardiovascular drugs. Wiley 2010: 127–199.
3. Tuzovic M, Mead M, Young PA et al. Cardiac complications in the adult bone marrow transplant patient. Curr Oncol Rep 2019; 21(3): 28. doi: 10.1007/s11912-019-0774-6.
4. Vanderwalde AM, Sun CL, Laddaran L et al. Conditional survival and cause-specific mortality after autologous hematopoietic cell transplantation for hematological malignancies. Leukemia 2013; 27(5): 1139–1145. doi: 10.1038/leu.2012.311.
5. Yoon JH, Kim HJ, Lee EJ et al. Early left ventricular dysfunction in children after hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia: a case control study using speckle tracking echocardiography. Korean Circ J 2015; 45(1): 51–58. doi: 10.4070/kcj.2015.45.1.51.
6. Armenian SH, Sun CL, Mills G et al. Predictors of late cardiovascular complications in survivors of hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16(8): 1138–1144. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.02.021.
7. Harvanová Ľ. Diagnostika kardiotoxicity. In: Harvanová Ľ. Kardiovaskulárne komplikácie pri mnohopočetnom myelóme. Bratislava: Herba 2021: 89–108.
8. Albini A, Pennesi G, Donatelli F et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. J Natl Canc Inst 2010; 102(1): 14–25. doi: 10.1093/jnci/djp440.
9. Yeh J, Whited L, Saliba RM et al. Cardiac toxicity after matched allogeneic hematopoietic cell transplant in the posttransplant cyclophosphamide era. Blood Adv 2021; 5(24): 5599–5607. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004846.
10. Armenian SH, Yang D, Teh JB et al. Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors. Blood Adv 2018; 2(14): 1756–1764. doi: 10.1182/bloodadvances.2018019117.
11. Xu ZL, Xu LP, Zhang YY et al. Incidence and predictors of severe cardiotoxicity in patients with severe aplastic anaemia after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2019; 54(10): 1694–1700. doi: 10.1038/s41409-019-0509-1.
12. De Boer RA, Daniels LB, Maisel AS et al. State of the art: newer biomarkers in heart failure. Eur J Heart Fail 2015; 17(6): 559–569. doi: 10.1002/ejhf.273.
13. Balážová K, Kubincová D. Current possibilities of early detection of cardiotoxicity of cytostatic treatment. Klin Onkol 2020; 33(3): 208–213. doi: 10.14735/amko2020208.
14. Pudil R, Mueller C, Čelutkiene J et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020; 22(11): 1966–1983. doi: 10.1002/ejhf.2017.
15. Roziakova L, Bojtarova E, Mistrik M et al. Serial measurements of cardiac biomarkers in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Exp Clin Cancer Res 2012; 31(1): 13. doi: 10.1186/1756-9966-31-13.
16. Bujak M, Frangogiannis NG. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2009; 57(3): 165–176. doi: 10.1007/s00005-009-0024-y.
17. Chovanec J, Chovanec M, Mego M. Levels of NT-proBNP and troponin T in cancer patients – mini-review. Klin Onkol 2020; 33(3): 171–176. doi: 10.14735/amko2020171.
18. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. Lancet Oncol 2010; 11(10): 950–961. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70204-7.
19. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? Clin Chem 2005; 51(8): 1405–1410. doi: 10.1373/clinchem.2005.050153.
20. Coghlan JG, Handler CE, Kottaridis PD. Cardiac assessment of patients for haematopoietic stem cell transplantation. Best Pract Res Clin Haematol 2007; 20(2): 247–263. doi: 10.1016/j.beha.2006.09.005.
21. Roziakova L, Mistrik M, Batorova A et al. Can we predict clinical cardiotoxicity with cardiac biomarkers in patients after haematopoietic stem cell transplantation? Cardiovasc Toxicol 2015; 15(3): 210–216. doi: 10.1007/s12012-014-9286-7.

Reconstruction and analysis of circRNA-miRNA-mRNA network in the pathology of lung cancer

Rekonstrukce a analýza sítě circRNA-miRNA-mRNA v patologii karcinomu plic

Hashemi N.[1], Jamshidian A.[2,3] , Babaei S.[2,4], Khazraei-Monfared A.[2,4], Sayadi A.[2,5]

[1] Department of Biology, Faculty of Biological Sciences, East Tehran Branch (Ghiamdasht), Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Biology Department, Kowsar poly-clinic, Tehran, Iran
[3] Tehran Medical Genetics Laboratory, Tehran, Iran
[4] Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Islamic Azad University-Tehran North Branch, Tehran, Iran
[5] Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Islamic Azad University-Central Tehran Branch, Tehran, Iran

Summary

Background: The presented study aimed to gain insights into the pathogenesis of lung cancer (LC) and provide novel biomarkers for LC by building a regulatory circular (circ)RNA-micro (mi)RNA-mRNA network. ***Materials and methods:*** High-throughput sequencing data of circRNAs, miRNAs and mRNAs related to LC originated from GEO (Gene Expression Omnibus) database, and the differential expressions of circRNAs, miRNAs and mRNAs were screened with R language Limma. The circRNA-miRNA and miRNA-mRNA pairs were used to build the ceRNA network. The functions of differential expression circRNAs were elucidated by performing the functional enrichment analysis on GO and KEGG. Furthermore, the selected LC prognostic genes were verified by tissue chips and immunohistochemistry (IHC). ***Results:*** On the whole, 20 downregulated circRNAs, 55 upregulated miRNAs and 243 downregulated mRNAs were identified in LC. Lastly, a circRNA-miRNA-mRNA ceRNA network was built, which was composed of 2 circRNAs, 2 miRNAs, and 2 mRNAs. As indicated from the analysis based on public databases and IHC, the differential genes (i.e., FXYD1 and SEMA5A) in this network acted as LC prognostic factors. As confirmed by performing IHC and survival analyses, FXYD1 and SEMA5A expressions in LC were downregulated, and their expressions displayed a relationship to the overall survival (OS) of LC cases. ***Conclusions:*** This study presents novel insights into the role of circRNAs in the development of LC via the ceRNA mechanism. The identified FXYD1 and SEMA5A gene could act as novel and vital LC prognostic indicators.

Key words

lung cancer – circular RNA – ceRNA network – prognosis

The authors declare that 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.

Arefeh Khazraei Monfared
Department of Cellular and Molecular Biology
Faculty of Biological Sciences
Islamic Azad University – Tehran North Branch
P.O. Box: 19585/466
Tehran, Iran
e-mail: dafili_p@yahoo.com

Mrs. Atefeh Sayadi
Biology Department
Kowsar poly-clinic
P.O. box: 1658143443,
Tehran, Iran
e-mail: movi_85@yahoo.com

Submitted/Obdrženo: 9. 1. 2022
Accepted/Přijato: 3. 5. 2022

doi: 10.48095/ccko2022461

Souhrn

Východiska: Cílem předkládané studie je získat vhled do patogenéze karcinomu plic (lung cancer – LC) a poskytnout nové biomarkery pro LC, a to vytvořením sítě regulačních cirkulárních (circ)RNA-micro (mi)RNA-mRNA. ***Materiál a metody:*** Pomocí R programovacího jazyku Limma byla prověřena data o vysokokapacitním (high-throughput) sekvenování circRNAs, miRNAs a mRNAs souvisejících s LC, která byla vzata z databáze Gene Expression Omnibus (GEO) a data o rozdílné expresi circRNAs, miRNAs a mRNAs. K vybudování sítě ceRNA byly použity páry circRNA-miRNA a miRNA-mRNA. Funkce rozdílné exprese circRNAs byly objasněny tak, že byla provedena analýza funkčního obohacení genů pomocí databází GO a KEGG. Vybrané prognostické geny pro LC byly navíc ověřeny v tkáňových čipech a pomocí imunohistochemie (IHC). ***Výsledky:*** V LC bylo celkem identifikováno 20 downregulovaných circRNAs, 55 upregulovaných miRNAs a 243 downregulovaných mRNA. Nakonec byla vytvořena síť circRNA-miRNA-mRNA ceRNA, která se skládala ze dvou circRNAs, dvou miRNAs a dvou mRNAs. Jak vyplynulo z analýzy založené na veřejných databázích a IHC, různé geny (tj. FXYD1 a SEMA5A) v této síti fungovaly jako prognostické faktory při LC. Provedením IHC a analýzami přežití bylo potvrzeno, že exprese FXYD1 a SEMA5A při LC byla downregulována a tato exprese odrážela vztah k celkovému přežití pacientů s LC. ***Závěry:*** Tato studie představuje nové vhledy do role circRNAs při rozvoji LC skrze mechanizmus ceRNA. Identifikace genů FXYD1 a SEMA5A by mohla fungovat jako nový a nezbytný prognostický ukazatel LC.

Klíčová slova

karcinom plic – cirkulární RNA – síť ceRNA – prognóza

Introduction

Lung cancer (LC) refers to one of the most common malignancies worldwide, and its morbidity and fatality have surged over the past few decades [1]. As suggested from the latest cancer statistics, the incidence and mortality of LC are the highest in malignant tumors globally [2]. Overall, the histological classification of LC can fall to two categories – non-small-cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC) [3]. NSCLC takes up 80–85% in all LC, which is primarily split into adenocarcinoma and squamous cell carcinoma [3]. The prognosis of carcinoma displayed a close relationship to the period of clinical diagnosis: the postoperative 5-year survival rate after surgery was over 90% for patients at stage 0, about 70% of those at stage I, and patients at stages II–IV decreased from (30–40%) to (5–1%) [2–6]. However, nearly 75% of the patients with NSCLC were already in advanced stages at the time of admission, with a very low 5-year survival rate [3]. Accordingly, to improve the early diagnosis rate of LC and the survival rate, the related factors and molecular mechanisms of the occurrence and development of LC should be investigated in depth.

Over the past few years, circular RNA (circRNA) has attracted many attentions in the field of oncology. circRNA refers to a novel class of covalent closed-loop coding or non-coding RNAs, which were previously considered to be synthesized by mistranscription during the splicing process [7,8]. The lack of a 5′ cap structure and a 3′ poly A tail results in a long half-life and resistance to RNA enzymes that are expressed in a tissue-specific and developmental stage-specific manner [9]. circRNA has been confirmed to be extensively involved in gene transcription, post-transcription and even translation regulation [10]. It has been increasingly evidenced that abnormally expressed circRNAs can regulate tumor occurrence and development via the ceRNA mechanism: circRNA, the „molecular sponges" of microRNA (miRNA), indirectly regulate the expressions of miRNA target genes by competitively binding to miRNA, which results in the abnormal expression of gene products (e. g., abnormal activation of proto-oncogenes) [11–13].

As sequencing technologies are advancing, RNA sequencing based on high-throughput platform has been adopted a tool to effectively excavate and identify novel transcripts [14]. Existing LC research based on ceRNA network remains in the preliminary stage. To screen out differentially expressed circRNAs, miRNAs and mRNAs, the authors acquired circRNA (GSE101684), miRNA (GSE53882) and mRNA (GSE116959) chip data related to LC from GEO database. On this basis, circRNA-microRNA and miRNA-mRNA pairs were screened, and circRNA-miRNA-mRNA gene networks were successfully built. Through GO analysis and KEGG function enrichment, in this network, mRNA molecular function and the main signaling pathways in the LC were analyzed. Furthermore, in TCGA database, the mRNAs associated with LC survival and prognosis were screened, and the differentially expressed genes were further verified by using tissue chips and IHC.

Materials and methods

Data collection

The LC gene chips required for analysis originated from the GEO database, including the original gene chips of human LC tissues and circRNA, miRNA and mRNA paired with non-tumor tissues. The circRNA gene chip data covered four pairs of LC tissues and their paired non-tumor tissues (GSE101684), the miRNA one consisted of 397 cases of LC tissues, 151 cases of paracancerous tissues (GSE53882), while the mRNA one involved 57 cases of LC tissues and 11 cases of normal lung tissues (GSE116959). By complying with the platform file of the chip data, the original probe matrix file was converted into circRNA matrix, miRNA matrix and mRNA matrix file, and the circRNA matrix was converted into the standard circBase name.

Differential analysis of circRNA, miRNA and mRNA and construction of ceRNA network

Bioconductor Limma packet of R language was adopted to read the initial data, and the background was corrected and then normalized. The difference

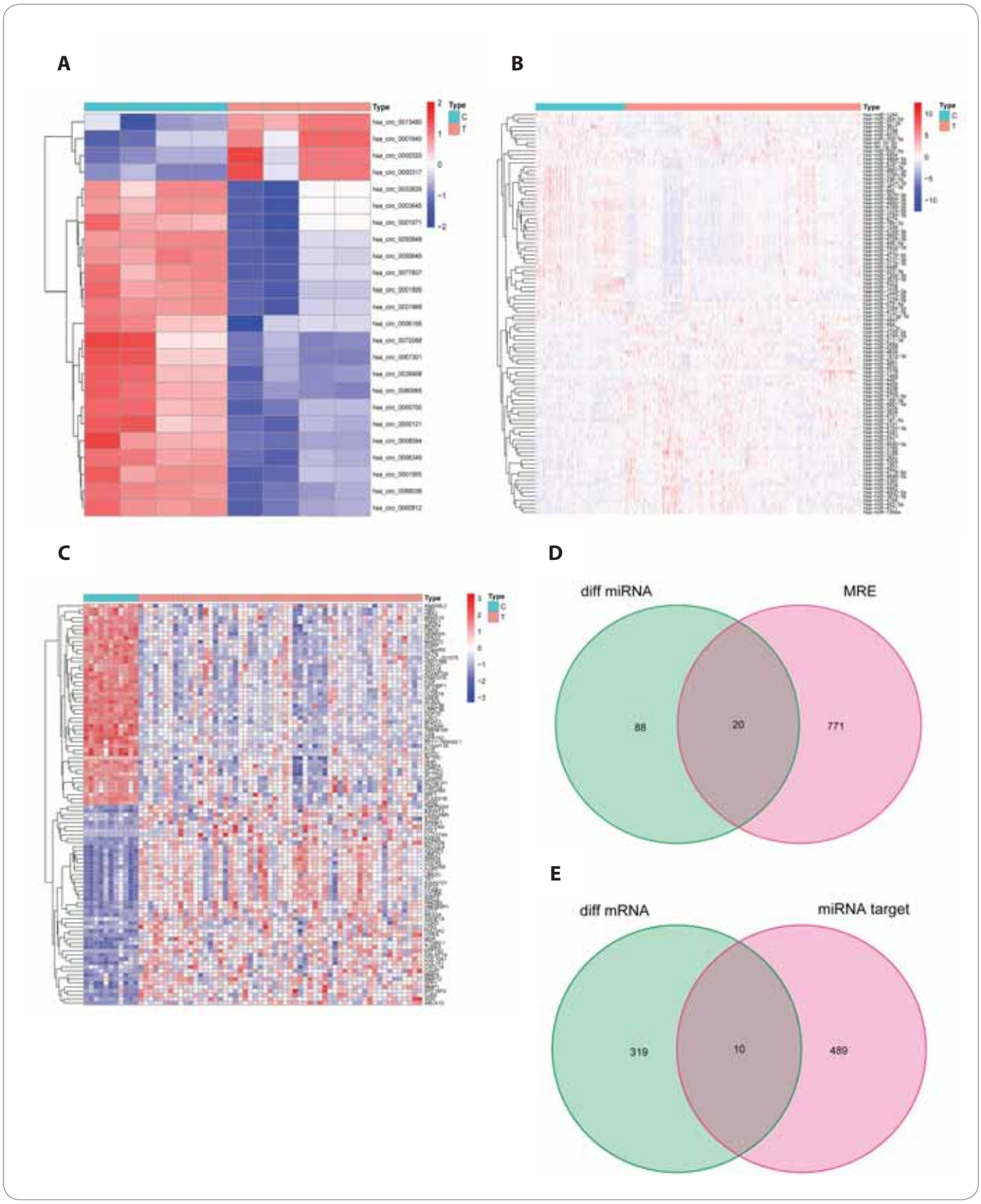


Fig. 1. Differentially expressed circRNAs, miRNAs, mRNAs identified from GEO datasets and intersected miRNAs predicted by CSCD database. (A) 49 downregulated circRNAs; (B) 8 upregulated miRNAs; (C) 702 downregulated mRNAs achieved the differential expressions between hepatocellular carcinoma and matched normal tissues. The intersected miRNAs predicted by (D) CSCD and (E) miRDB and miRTarBase.

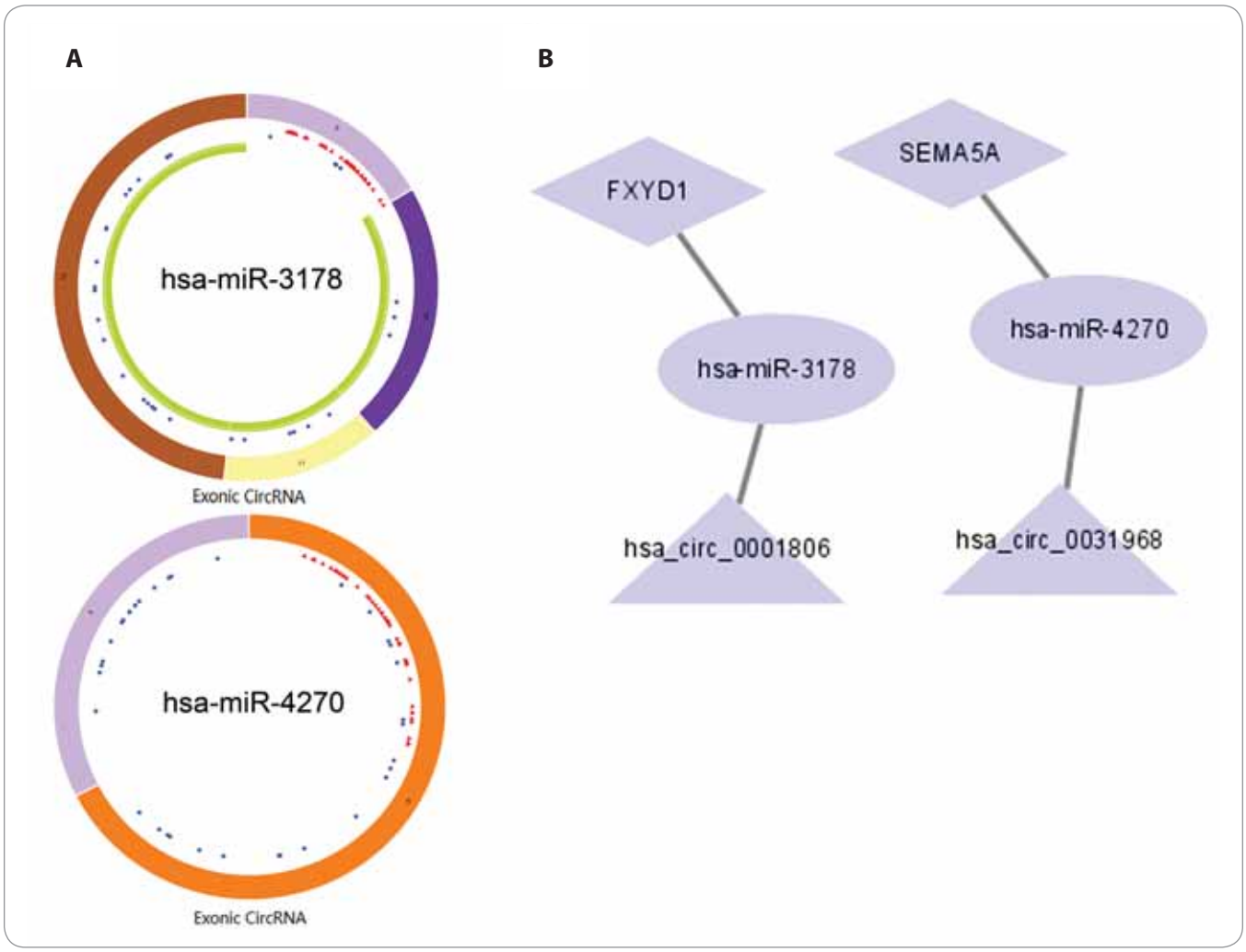


Fig. 2. Construction of the circRNA-miRNA-mRNA ceRNA network in lung cancer. (A) Structural patterns of predicted two circRNAs in the ceRNA network; (B) the built circRNA-miRNA-mRNA ceRNA network.

analysis was conducted on the chip data. The differential expression RNA was screened, and the filtration condition was set as the absolute value of LogFold Change (FC) > 2, with the corrected P-value < 0.05. On that basis, differential circRNAs, miRNAs and mRNAs were obtained. Moreover, R language was employed to draw the heat map and volcano map of differential expression RNA for cluster analysis. By using the CSCD database, the structures of circRNAs and the target miRNAs bound by circRNAs were predicted. Next, the different mRNA was intersected with the target miRNA bound by circRNA, and the target mRNAs of the intersection of miRNAs were predicted online with miRDB and miRTARbase databases. In this study, only mRNAs (differential expression genes) identified by two databases were employed to intersect with the differentially expressed mRNAs obtained previously. Furthermore, the circRNA-miRNA-mRNA network was built and then visualized with Cyposcape software.

Functional enrichment analysis and survival analysis

To assess the potential biological functions of mRNA in the ceRNA network and the pathways involved, the "cluster profiler" module of R software was exploited to conduct GO functional enrichment analysis and KEGG signaling pathway enrichment analysis on mRNA. GO analysis included three parts, i.e., molecular function, biological process and cell composition, and key pathways in LC development were obtained with KEGG database. The mRNA expression profile and clinical sample data regarding LC originated from the TCGA database, and the survival time and status of the patients were extracted, in combination with the mRNA data in the ceRNA network. Moreover, with LOGpc and Kaplan-Meier Plotter public databases, the value of differential expression genes (mRNAs) in the prognosis assessment of LC was analyzed. P < 0.05 indicated the statistically significant difference.

IHC and prognosis statistical analysis

Given the bioinformatics analysis data, tissue chip and IHC experiments were further performed to verify the expressions of differential genes in LC and the correlation with patient prognosis at

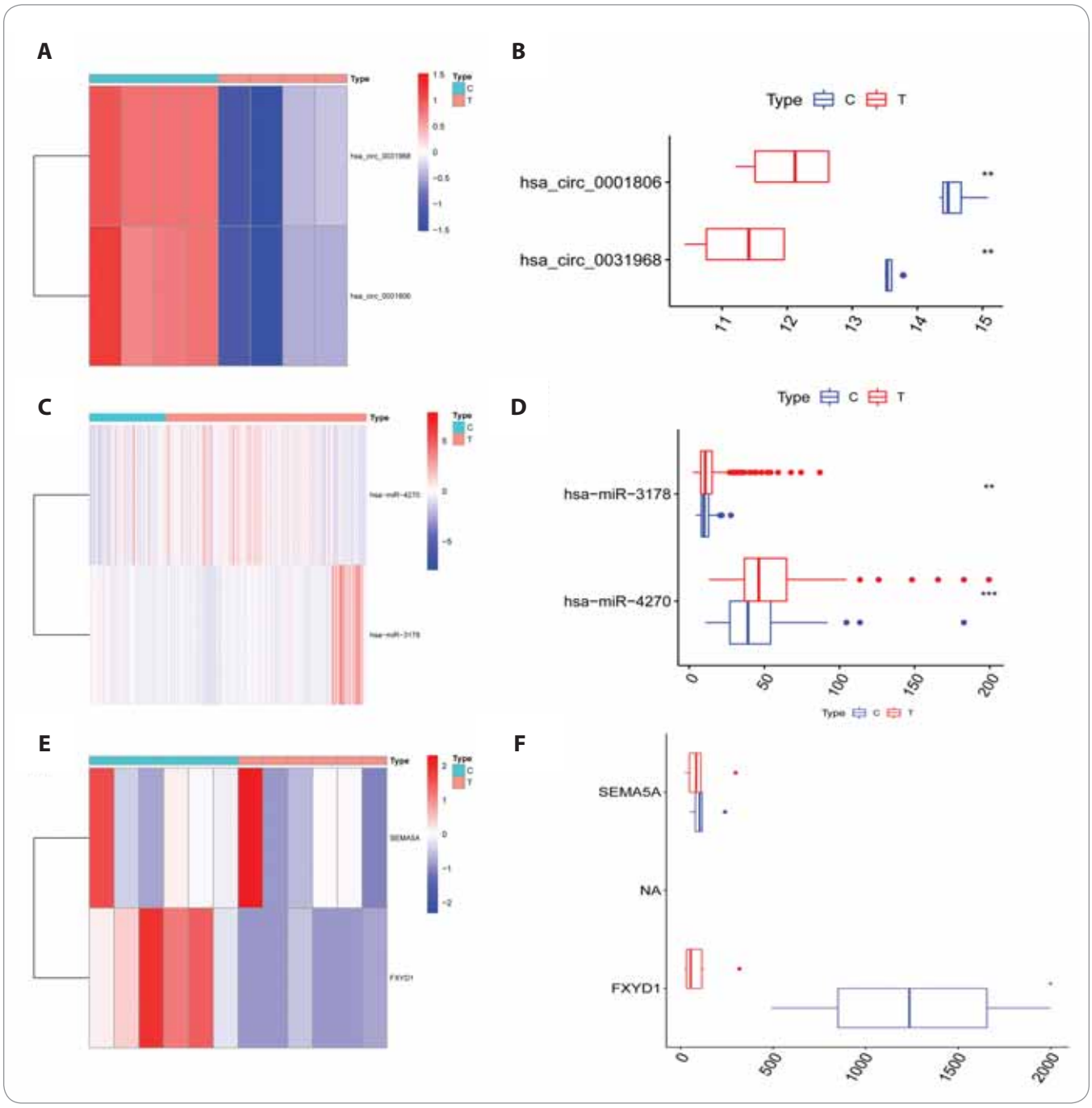


Fig. 3. Heatmaps and boxplots of ceRNA interactions. (A) circRNAs; (B) miRNAs; (C) mRNAs.

the protein level. Then, the reliability of bioinformatics analysis data could be verified in depth. This study employed high-throughput breast cancer tissue microarray (HLugS180Su02, each tissue microarray containing 90 points of lung adenocarcinoma tissue and 90 points of corresponding paracancerous tissue) to analyze protein expression. By complying with the instructions of EnVision DAB test kit, the paraffin embedded tissues/cells fixed with 4 μM formaldehyde were analyzed by performing immunohistochemistry. PBS was used as negative control instead of primary antibody, and the light microscope (Olympus) was used to observe and take images. To verify whether the cells in the sections showed color and chromogenic degree, the scores included 0, 1, 2, and 3 for non-immune color, light brown, medium brown and dark brown, respectively. According to the positive staining proportion of sections, the score reached: < 5% for 0, 5–25% for 1, 25–50% for 2, and > 50% for 3, and the final score of protein expression is the product of score and intensity: 0 for –, 1–2 for +, 3–5 for ++, and 6–9 for +++, where ±/+ indicates low expression, and ++/+++ expresses high expression [15]. Given the

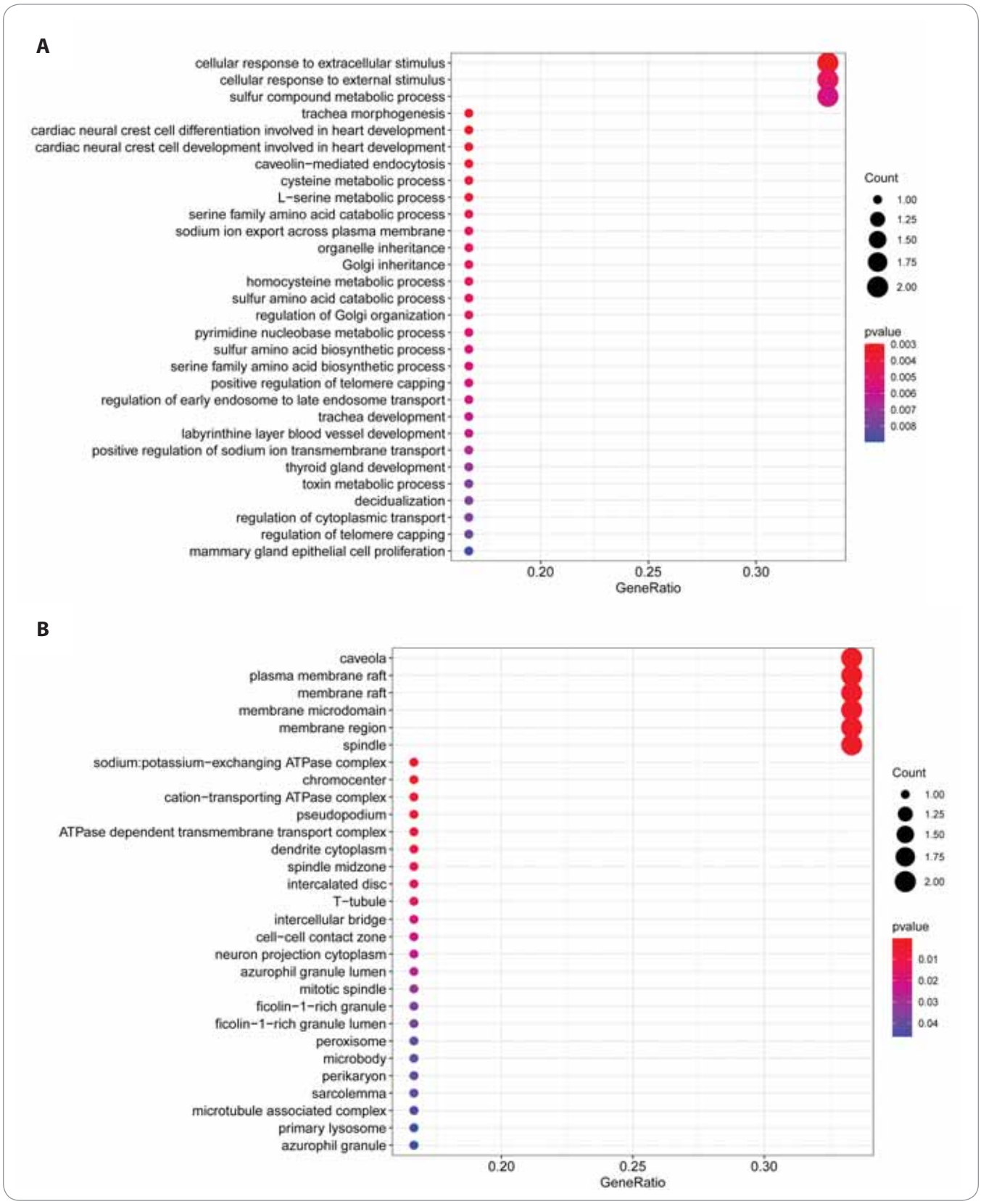


Fig. 4. GO functional and KEGG pathways enrichment investigations on the mRNAs with differential expression inside the ceRNA network. (A) The biology-related procedures; (B) cellular components; (C) molecular functions under the mediation from the expressions of mRNAs with differential expressing states; (D) KEGG pathways under the enrichment inside the target genes. P < 0.05 showed statistical significance.

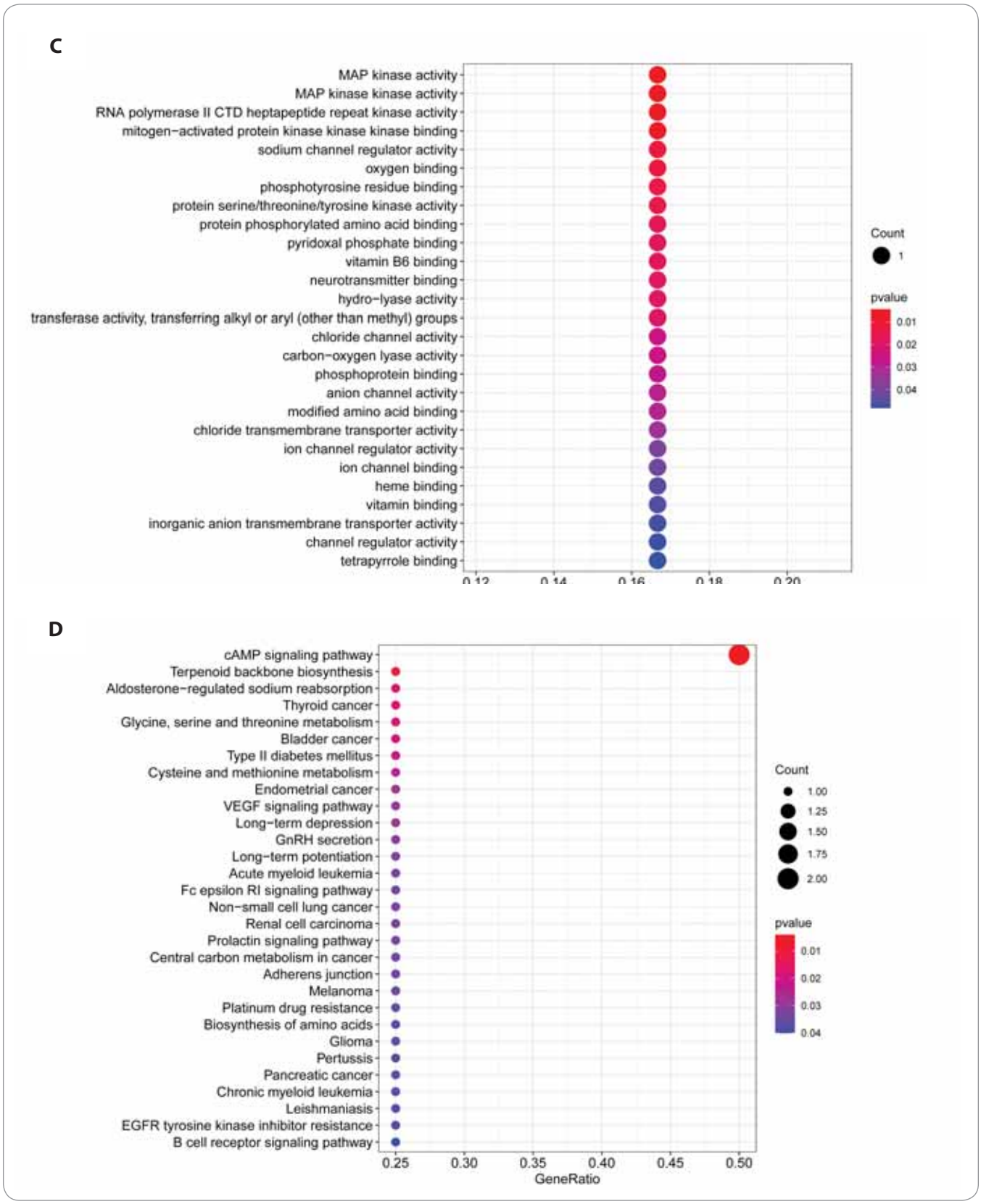


Fig. 4 – continuing. GO functional and KEGG pathways enrichment investigations on the mRNAs with differential expression inside the ceRNA network. (A) The biology-related procedures; (B) cellular components; (C) molecular functions under the mediation from the expressions of mRNAs with differential expressing states; (D) KEGG pathways under the enrichment inside the target genes. P < 0.05 showed statistical significance.

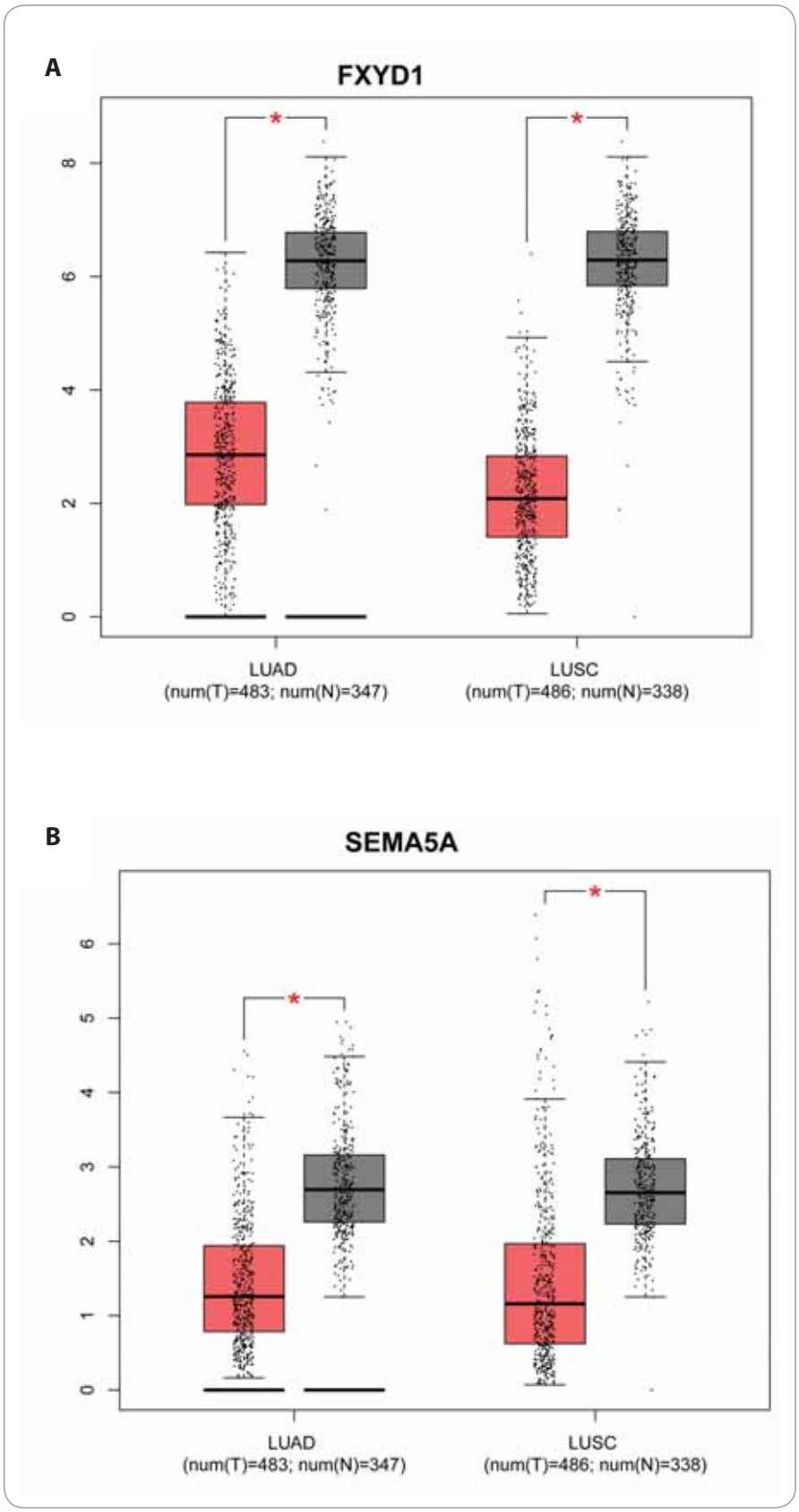


Fig. 5. Expressions of FXYD1 and SEMA5A in lung cancer and the prognostic significances. (A,B) Expressions of FXYD1 and SEMA5A mRNAs in LUAD and LUSC; (C,D) survival analysis by the Kaplan-Meier plotter.

clinical data and follow-up information of patients in the tissue chips, the Kaplan--Meier survival curve was plotted with GraphPad Prism 5.0 software to analyze the correlation between differential protein expression and patient prognosis. A cut-off value of $P < 0.05$ indicated the statistically significant difference.

Results

Screening of differentially expressed circRNAs, miRNAs and mRNAs

A total of 7 320 circRNAs, 1 842 miRNAs and 32 075 mRNAs related to LC were obtained in total from the GEO database. After threshold screening was conducted, this study found 24 differential circRNAs (20 downregulated), 108 differential miRNAs (55 upregulated), and 329 differential mRNAs (243 downregulated). Fig. 1 illustrates the basic information of circRNA (GSE101684), miRNA (GSE53882) and mRNA (GSE116959) in LC tissues and their pairing non-tumor tissues.

Visualization results of the ceRNA network

The basic information of the 24 differential circRNAs screened in the CSCD data was searched, and 16 circRNAs were identified. According to the prediction of this study, there might be 791 target miRNAs among the mentioned 16 circRNAs, and 20 intersection miRNAs were obtained by intersecting with differential miRNAs. Construction of the circRNA--miRNA-mRNA ceRNA network in LC has been shown in Fig. 2. Overall, 499 potential target genes were predicted with miTarbase and miRDB, and 10 intersecting mRNAs were obtained by intersecting them with a range of mRNAs. Lastly, Cytoscape software was employed to map a visual network of circRNA-miRNA--mRNA that was composed of two downregulated circRNAs, two upregulated miRNAs, as well as two downregulated mRNAs. Fig. 3 illustrates the heatmaps and boxplots of such circRNAs miRNAs and mRNAs involved in the network.

Enrichment analysis of functional and signaling pathway

As revealed from the results of GO analysis, the identified mRNAs showed the main enrichments in cellular response to

extracellular stimulus, cellular response to external stimulus, and sulfur compound metabolic process for BP item (top 3), and caveola, plasma membrane raft and membrane raft for CC item (top 3), and MAP kinase activity, RNA polymerase II CTD heptapeptide repeat kinase activity, as well as mitogen–activated protein kinase binding. According to KEGG pathway analysis, the target gene showed a significant enrichment effect with the cAMP signaling pathway, terpenoid backbone biosynthesis as well as aldosterone–regulated sodium reabsorption (top 3), the graphical presentation of which has been demonstrated in Fig. 4.

Survival analysis and IHC validation

On the whole, 1,145 LC mRNA microarray expressing data and clinical sample data originated from the TCGA database. Two mRNAs (FXYD1, SEMA5A) in the built circRNA-miRNA-mRNA network were analyzed in depth. As manifested by GEPIA database, the expression of FXYD1 in both LUAD and LUSC LC subtypes was lower than that in the control. SEMA5A exhibited the consistent expression state with that of FXYD1. Moreover, as indicated from the prognostic analysis based on public databases, LC patients achieving high FXYD1 expression had longer overall survival time, which was suggested as a protective factor of patients' prognosis. However, SEMA5A was not prognosis-significant in LOGpc database, whereas it was reported as a prognosis factor based on the analysis of Kaplan-Meier Plotter. As suggested by the IHC data, the expressions of FXYD1 and SEMA5A proteins in LC were downregulated (Fig. 5), and LC patients achieving a high expression of FXYD1 or SEMA5A were more likely to benefit from prognosis and overall survival (Fig. 6).

Discussion

CeRNA refers to a general term for a class of RNA molecules (e.g., mRNA, pseudogenes, lncRNA and circRNA) [16]. ceRNA reduces its inhibitory effect on mRNA translation by competitively binding to common miRNAs [11–13,17]. As confirmed by existing studies, dysregulation of ceRNA shows a tight relationship to

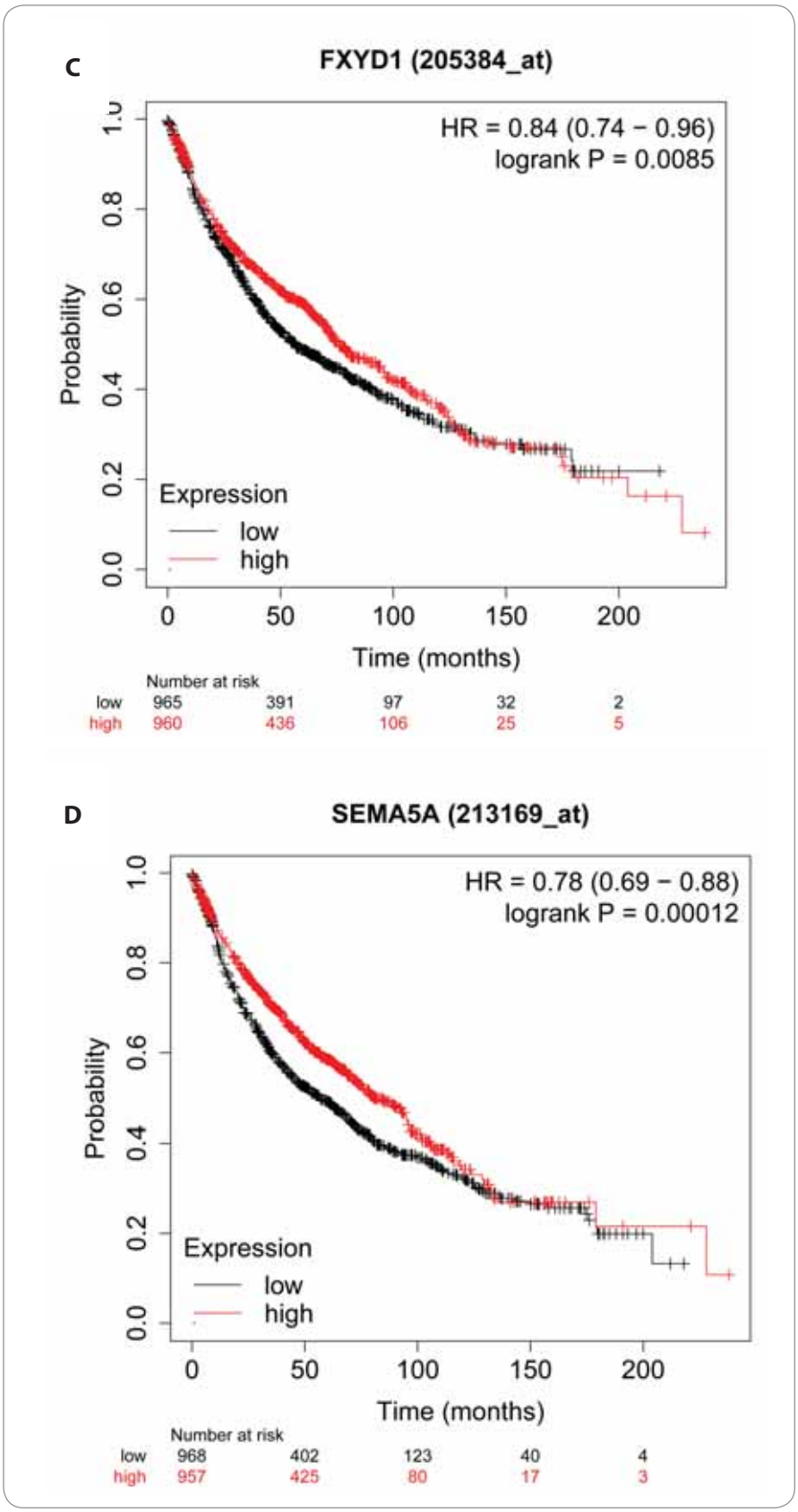


Fig. 5 – continuing. Expressions of FXYD1 and SEMA5A in lung cancer and the prognostic significances. (A,B) Expressions of FXYD1 and SEMA5A mRNAs in LUAD and LUSC; (C,D) survival analysis by the Kaplan-Meier plotter.

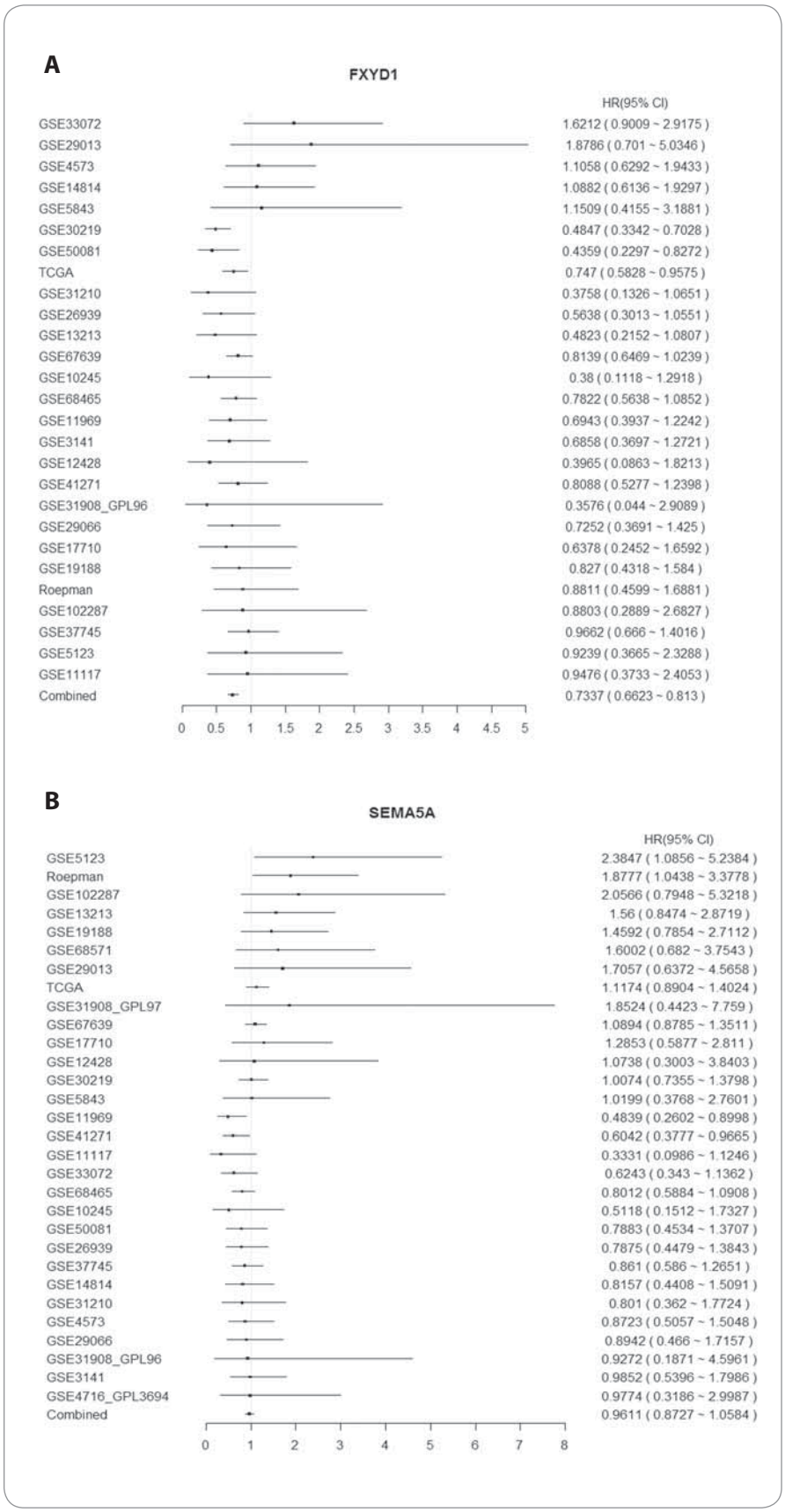


Fig. 6. The forest plots of (A) FXYD1 and (B) SEMA5A in predicting the survival of lung cancer analyzed based on LOGpc database.

the occurrence of a wide range of malignant tumors [17,18]. Based on the chip data of GEO database, this study identified the differential expression circRNAs, miRNAs and mRNAs, which have provided the foundation for the successful construction of a gene network. The mRNA molecular function and the main signaling pathways in the LC were analyzed by conducting GO and KEGG function enrichment analyses in this network. Furthermore, the mRNA associated with LC survival and prognosis was screened in TCGA database, and the prognostic significance of differential expression genes were verified in depth.

Based on the GEO database, this study selected microarray data of circRNA, miRNA and mRNA of LC and screened out 24 differential circRNAs, 108 differential miRNAs and 329 differential mRNAs. To more specifically study which circRNAs and their target genes (mRNAs) regulated via the ceRNA network are related to the prognosis of LC, this study built the circRNA-miRNA-mRNA regulatory network, and screened out the ceRNA regulatory axis that may be mediated by has_circ_0001806-miR-3178-FXYD1 and has_circ_0031968-miR-4270-SEMA5A. As proved by GO enrichment analysis, this network gene was involved in numerous important biological functions and metabolic pathways of LC (e. g., MAP kinase activity, cAMP signaling pathway and VEGF signaling pathway), which were closely related to the progression of LC.

Based on the TCGA database, ten differential mRNAs that were intersected were analyzed, and by using R language, a total of two mRNAs (FXYD1, SEMA5A) in this network were found to be associated with the prognosis of LC patients. GEPIA showed that FXYD1 and SEMA5A were downregulated in LC tissues. In addition, the expressions of FXYD1 and SEMA5A was positively correlated with the survival time of patients. There are few studies on the correlation of FXYD1 and a tumor. Reports like FXYD1 may be the important factors involved in the occurrence and development of gastric cancer [19]. This study initially reported that FXYD1 can achieve a low expression in both lung adenocarcinoma and squa-

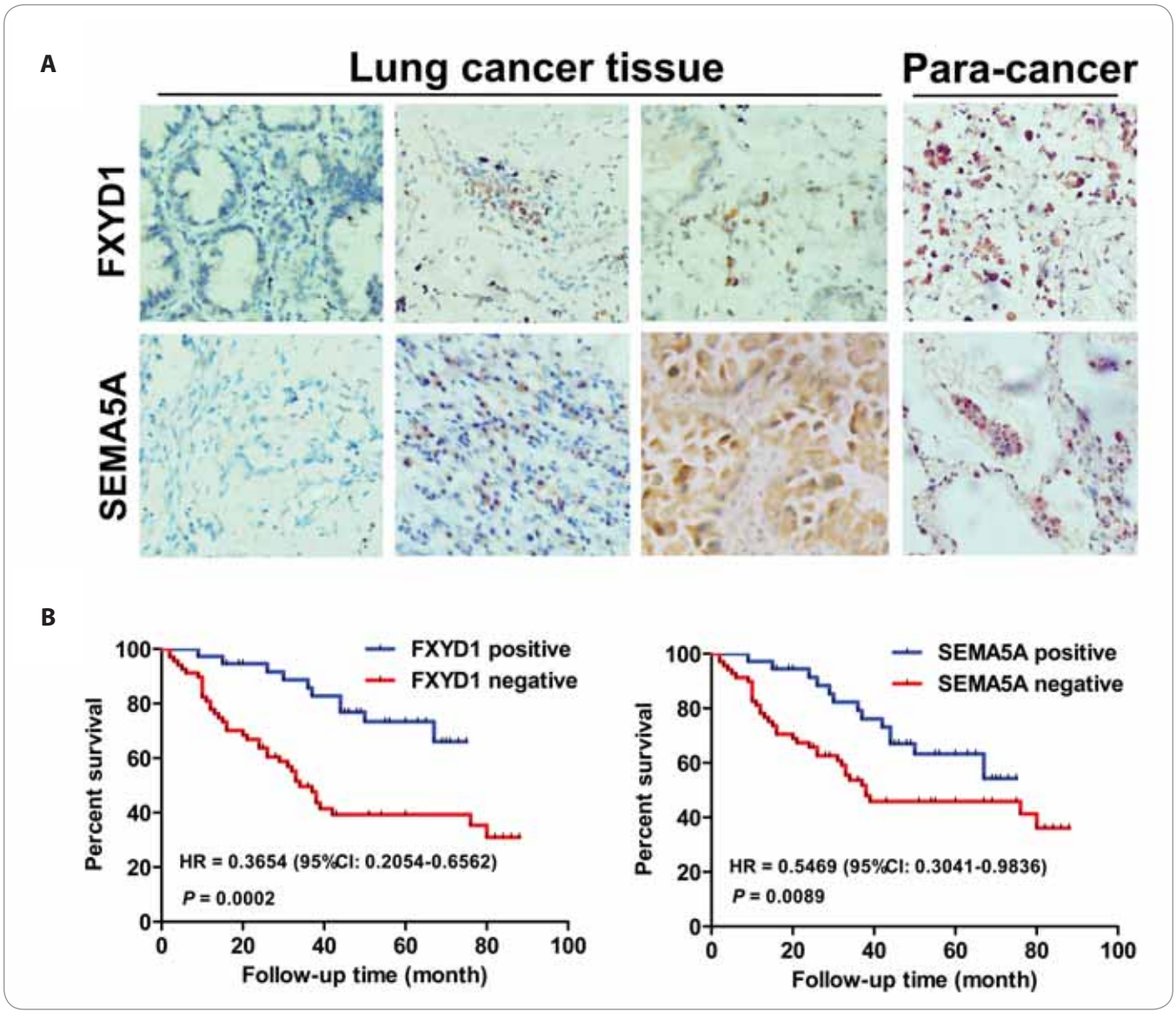


Fig. 7. Expressions of FXYD1 and SEMA5A in lung cancer by immunohistochemistry. (A) Expressions and cellular localization of FXYD1 and SEMA5A in lung cancer tissue; (B) survival analysis of FXYD1 and SEMA5A in lung cancer based on the follow-up information of the chip tissue.

mous cell carcinoma, and a high expression of FXYD1 can act as a protective factor for the prognosis of LC patients. The study of SEMA5A in LC has been reported in some recent studies [20–22]. As reported by Lu TP et al, the downregulation of SEMA5A in tumor tissue at the transcriptional and translational levels was associated with poor survival among nonsmoking women with NSCLC [21]. Likewise, as further confirmed by a newly published study, the upregulation of SEMA5A significantly inhibited the proliferation, colony formation and migratory ability in A549 and H1299 lung adenocarcinoma cells, and hypermethylation of SEMA5A and the cleavage of the extracellular domain of SEMA5A contributed to the downregulation of the SEMA5A levels in such cell lines [20]. The expression and prognostic significance of FXYD1 and SEMA5A in LC by tissue microarray combined with IHC was further verified by our group, and FXYD1 and SEMA5A were found to achieve low expressions in LC. The expressions of FXYD1 and SEMA5A were the protective factors to conduct the prognosis of LC patients. Furthermore, the validation results here can confirm the reliability of the predictive analysis.

In this study, the LC expression profile gene chip of GEO database was employed to screen the differentially expressed circRNAs, miRNAs and mRNAs, the circRNA-miRNA-mRNA network was built, and the enrichment analysis of the functions and signaling pathways was conducted. The identified FXYD1 and SEMA5A genes can act as vital molecular markers for the prognosis of LC, the result of which has been demonstrated in Fig. 7. This study was also subject to many limitations (e.g., insufficient sam-

ple data and limited chip data combined analysis). Thus, the conclusion here should be verified by conducting considerable studies of higher quality.

Acknowledgements

This study was conducted at the Kowsar poly-clinic, Tehran, Iran, thus appreciating the spiritual support of this center is admitted.

Author contributions

Atefeh Sayadi and Dr. Shadi Babaei, the corresponding authors of this article, justify that all the mentioned individuals in this article are members of this research team and had had substantial contributions to conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article, revising it, and final approval of the version to be published.

Consent for publication

All the authors confirm that the manuscript represents their honest work.

Availability of data and materials

The data used in this study are available from the corresponding author on request.

References

1. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. Ann Glob Health 2019; 85(1): 8. doi: 10.5334/aogh.2419.
2. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics. Adv Exp Med Biol 2016; 893: 1–19. doi: 10.1007/978-3-319-24223-1_1.
3. Blandin Knight S, Crosbie PA, Balata H et al. Progress and prospects of early detection in lung cancer. Open Biol 2017; 7(9): 170070. doi: 10.1098/rsob.170070.
4. Li J, He J, Zhang Y et al. Survival in lung cancer among female never-smokers in rural Xuanwei and Fuyuan counties in Eastern Yunnan province, China. Zhongguo Fei Ai Za Zhi 2019; 22(8): 477–487. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.08.01.
5. Zhou X, Zhang Z, Liang X. Regulatory network analysis to reveal important miRNAs and genes in non-small cell lung cancer. Cell J 2020; 21(4): 459–466. doi: 10.22074/cellj.2020.6281.
6. Su T, He C, Li X et al. Association between early informed diagnosis and survival time in patients with lung cancer. Psychooncology 2020; 29(5): 878–885. doi: 10.1002/pon.5360.
7. Meng S, Zhou H, Feng Z et al. CircRNA: functions and properties of a novel potential biomarker for cancer. Mol Cancer 2017; 16(1): 94. doi: 10.1186/s12943-017-0663-2.
8. Zhang HD, Jiang LH, Sun DW et al. CircRNA: a novel type of biomarker for cancer. Breast Cancer 2018; 25(1): 1–7. doi: 10.1007/s12282-017-0793-9.
9. Suzuki H, Tsukahara T. A view of pre-mRNA splicing from RNase R resistant RNAs. Int J Mol Sci 2014; 15(6): 9331–9342. doi: 10.3390/ijms15069331.
10. Chen LL, Yang L. Regulation of circRNA biogenesis. RNA Biol 2015; 12(4): 381–388. doi: 10.1080/15476286.2015.1020271.
11. Rong D, Sun H, Li Z et al. An emerging function of circRNA-miRNAs-mRNA axis in human diseases. Oncotarget 2017; 8(42): 73271–73281. doi: 10.18632/oncotarget.19154.
12. Liang ZZ, Guo C, Zou MM et al. CircRNA-miRNA-mRNA regulatory network in human lung cancer: an update. Cancer Cell Int 2020; 20: 173. doi: 10.1186/s12935-020-01245-4.
13. Tian Y, Xing Y, Zhang Z et al. Bioinformatics analysis of key genes and circRNA-miRNA-mRNA regulatory network in gastric cancer. Biomed Res Int 2020; 2020: 2862701. doi: 10.1155/2020/2862701.
14. Pareek CS, Smoczynski R, Tretyn A. Sequencing technologies and genome sequencing. J Appl Genet 2011; 52(4): 413–435. doi: 10.1007/s13353-011-0057-x.
15. Cui Z, Li Y, Gao Y et al. Cancer-testis antigen lactate dehydrogenase C4 in hepatocellular carcinoma: a promising biomarker for early diagnosis, efficacy evaluation and prognosis prediction, Aging (Albany NY) 2020; 12(19): 19455–19467. doi: 10.18632/aging.103879.
16. Qi X, Zhang DH, Wu N et al. CeRNA in cancer: possible functions and clinical implications. J Med Genet 2015; 52(10): 710–718. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103334.
17. Ergun S, Oztuzcu S. Oncocers: ceRNA-mediated cross-talk by sponging miRNAs in oncogenic pathways. Tumour Biol 2015: 36(5): 3129–3136. doi: 10.1007/s13277-015-3346-x.
18. Chan JJ, Tay Y. Noncoding RNA:RNA regulatory networks in cancer. Int J Mol Sci 2018; 19(5): 1310. doi: 10.3390/ijms19051310.
19. Zhang J, Liu X, Yu G et al. UBE2C is a potential biomarker of intestinal-type gastric cancer with chromosomal instability. Front Pharmacol 2018; 9: 847. doi: 10.3389/fphar.2018.00847.
20. Ko PH, Lenka G, Chen YA et al. Semaphorin 5A suppresses the proliferation and migration of lung adenocarcinoma cells. Int J Oncol 2020; 56(1): 165–177. doi: 10.3892/ijo.2019.4932.
21. Lu TP, Tsai MH, Lee JM et al. Identification of a novel biomarker, SEMA5A, for non-small cell lung carcinoma in nonsmoking women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19(10): 2590–2597. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0332.
22. Chen WC, Wang CY, Hung YH et al. Systematic analysis of gene expression alterations and clinical outcomes for long-chain acyl-coenzyme A synthetase family in cancer. PLoS One 2016; 11(5): e0155660. doi: 10.1371/journal.pone.0155660.

Advantages and limitations of 3D organoids and *ex vivo* tumor tissue culture in personalized medicine for prostate cancer

Výhody a omezení 3D organoidů a *ex vivo* kultivace nádorových tkání v personalizované medicíně pro karcinom prostaty

Mickova A.[1,2], Morong M.[1], Levkova M.[1,2], Kurfurstova D.[1], Kharaishvili G.[1], Uberall I.[1], Student V. jr.[3], Student V.[3], Drapela S.[4–6], Soucek K.[4–6], Bouchal J.[1,2]

[1] Department of Clinical and Molecular Pathology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital, Olomouc, Czech Republic
[2] Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Czech Republic
[3] Department of Urology, University Hospital, Olomouc, Czech Republic
[4] Department of Cytokinetics, Institute of Biophysics of the Czech Academy of Sciences, Brno, Czech Republic
[5] International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital in Brno, Brno, Czech Republic
[6] Department of Experimental Biology, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Summary

Background: Current *in vitro* model systems do not fully reflect the biological and clinical diversity of prostate cancer (PCa). Organoids are 3D *in vitro* cell cultures that may better recapitulate disease heterogeneity and retain parental tumor characteristics. Short-term *ex vivo* culture of PCa tissues may also facilitate drug testing in personalized medicine. ***Materials and methods:*** For organoid culture, we have processed both cancer and normal tissues from 50 patients who underwent radical prostatectomy or transurethral resection of the prostate. In addition, we exploited the *ex vivo* tissue culture technique and performed short-term chemotherapy assay using gemcitabine and Chk1 inhibitor MU380 in 10 patient samples. ***Results:*** In total, we were able to cultivate organoids from 58% of tumors (29/50) and 69% of normal tissue (20/29). Immunohistochemical staining of two representative cases revealed cell positivity for pan-cytokeratin confirming the presence of epithelial cells. However, the overexpression of AMACR and ERG proteins in tumors was not recapitulated in organoids. Another limitation was the propagation of organoids only up to 3 weeks till the first passage. Next, a short-term drug test was performed for ten patients using *ex vivo* tissue culture. Samples from prostatectomies mostly presented a low proliferation rate as assessed by Ki-67 staining. Another drawback of this approach was inconsistent tissue morphology among particular tissue fragments. Only one case showed a high proliferation rate for drug testing and tumor tissue was present in all tested samples. In our work, we also provide an overview of recent studies and a detailed comparison of culture conditions. ***Conclusion:*** We have established cultures of both organoids and tissue fragments from PCa patient samples. However, the expression of tumor markers was not recapitulated in organoids. Inconsistent morphology among tissue fragments and low proliferation hampered the interpretation of the drug testing in most cases. Still, these approaches may be promising using tissues from metastatic castration-resistant prostate cancer.

Key words

organoids – *ex vivo* tissue culture – personalized medicine – prostate cancer

The authors declare that 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. Daniela Kurfürstová, Ph.D.
Ústav klinické a molekulární patologie
LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3
775 15 Olomouc
e-mail: daniela.kurfurstova@fnol.cz

doc. Mgr. Jan Bouchal, Ph.D.
Ústav klinické a molekulární patologie
LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3
775 15 Olomouc
e-mail: jan.bouchal@upol.cz

Submitted/Obdrženo: 19. 10. 2021
Accepted/Přijato: 13. 6. 2022

doi: 10.48095/ccko2022473

Souhrn

Východiska: Současné *in vitro* modelové systémy plně neodrážejí biologickou a klinickou diverzitu karcinomu prostaty (prostate cancer – PCa). Organoidy jsou 3D *in vitro* buněčné kultury, které mohou lépe rekapitulovat heterogenitu onemocnění a zachovat vlastnosti původního nádoru. Krátkodobá *ex vivo* kultivace PCa tkání může také usnadnit testování léčiv v personalizované medicíně. ***Materiál a metody:*** Pro organoidní kultivaci jsme zpracovali jak nádorovou, tak normální tkáň od 50 pacientů, kteří podstoupili radikální prostatektomii nebo transuretrální resekci prostaty. Kromě toho jsme využili techniku *ex vivo* tkáňové kultivace a provedli krátkodobý experiment s použitím gemcitabinu a inhibitoru Chk1 MU380 ve vzorcích od 10 pacientů. ***Výsledky:*** Celkem jsme byli schopni kultivovat organoidy z 58 % nádorových (29/50) a 69 % normálních tkání (20/29). Imunohistochemické barvení dvou reprezentativních případů odhalilo buněčnou pozitivitu na pan-cytokeratin potvrzující přítomnost epiteliálních buněk. Nadměrná exprese proteinů AMACR a ERG v nádorech však nebyla zachována v organoidech. Dalším omezením bylo udržení organoidů pouze do první pasáže, obvykle po dobu 3 týdnů. Dále byly provedeny krátkodobé testy v *ex vivo* kultuře nádorových tkání od deseti pacientů. Tkáňové vzorky z prostatektomií většinou vykazovaly nízkou míru proliferace a Ki-67 pozitivity. Další nevýhodou tohoto přístupu byla nekonzistentní morfologie mezi jednotlivými tkáňovými fragmenty. Pouze jeden případ vykazoval vysokou míru proliferace pro testování léčiv a nádorová tkáň byla přítomna ve všech testovaných vzorcích. V naší práci také poskytujeme přehled nedávných studií a podrobné srovnání kultivačních podmínek. ***Závěr:*** Podařilo se nám ustavit kultury organoidů i fragmentů tkání z primárních nádorů prostaty. Exprese nádorových markerů však nebyla zachována v získaných organoidech. Nekonzistentní morfologie a nízká proliferace ztěžovaly interpretaci výsledků testování léčiv u většiny případů. Přesto mohou být tyto přístupy slibné při použití tkání z metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty.

Klíčová slova

organoidy – tkáňová kultivace *ex vivo* – personalizovaná medicína – karcinom prostaty

Introduction

Prostate cancer is the second most frequent cancer as well as the second leading cause of cancer-related deaths in men in Western countries [1]. This malignancy develops as androgen-dependent and initially responds to androgen deprivation therapies; however, it ultimately progresses to incurable castration-resistant stage accompanied with metastatic dissemination to the bones, lung, brain, or liver. Personalized medicine may help in the next therapy selection for these patients with progressive disease. The application of next generation sequencing and armamentarium of new treatment options for castration resistant prostate cancer (CRPC) patients have recently been reviewed [2,3]. Importantly, therapy decision making may also be facilitated by *ex vivo* drug testing.

Suitable models for this purpose may be self-organized three-dimensional organoid cell cultures that should largely recapitulate heterogeneous composition of original tumor and preserve gene mutation landscape associated with the cancer development [4–7]. Clevers et al were the first who established cell culture of genetically stable prostate organoids derived from luminal and basal adult stem cells [8,9]. Importantly, they introduced necessary factors promoting mitosis, Wnt pathway activation, and bone morphogenetic protein (BMP) pathway inhibition, that ensured the growth of stem cells [4]. The ability to grow organoids with high efficiency from healthy adult human stem cells paved the way for the establishment of organoids from patient-derived tumor tissue [10]. So far, it has been shown that organoid cultures keep mutational patterns during long-term cultivation without genetic alterations in several cancer types such as colon, esophagus, pancreas, stomach, liver, endometrium, and breast [4,11–20]. Similar results were achieved using metastatic colon and breast bioptic samples [6,10,20]. This cell culture approach has also been tested for PCa in several studies [21–24]. Another approach for personalized drug screening is represented by short-term *ex vivo* tissue culture. This model retains original tissue architecture but enables only short-term drug testing. It has been previously utilized for multiple tumor types including prostate, bladder, breast, colon, or gastric cancer [25–30].

Taken together, both organoids and *ex vivo* tissue cultures can serve as clinically relevant tools for improved therapy decision making for patients with advanced prostate cancer (Fig. 1). This study aimed to establish organoid and *ex vivo* tissue culture models and determine their advantages and limitations.

Methods

Patient selection and tissue collection

The study was approved by the Ethical Committee of the University Hospital Olomouc (Ref. No. 127/14) and all experimental procedures were done in compliance with the Declaration of Helsinki, as well as with the law of the Czech Republic. All human samples were obtained at the Department of Urology of the University Hospital (Olomouc, Czech Republic), based on informed consent signed by all patients involved in the study. The patient's cohort consists of patients who have undergone radical prostatectomy or TURP (transurethral resection of the prostate) in the years 2017–2020. Tumor and benign samples were chosen by the skilled pathologists (G.K., D.K., and M.M.).

Establishment and cultivation of organoids or spheroids

Tissue specimens were placed into a sterile Petri dish, washed three times with 1× phosphate buffer solution (PBS), and minced into small pieces. Three approaches were used for tissue digestion. First, the tissue was dissociated by Collagenase I-A (2.5 mg/mL, Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) for 2 hours. Second, the tissue was dissociated by Collagenase Type I (125 units/ml, Worthington Biochemical Corp., Lakewood, USA) overnight and additionally retrieved by Tryple (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) for 15 min. Third, the subset of tissue samples was dissociated by Tumor Cell Isolation Kit and gentleMACS Dissociator (Miltenyi Biotec, Germany) according to the manufacturer's protocol.

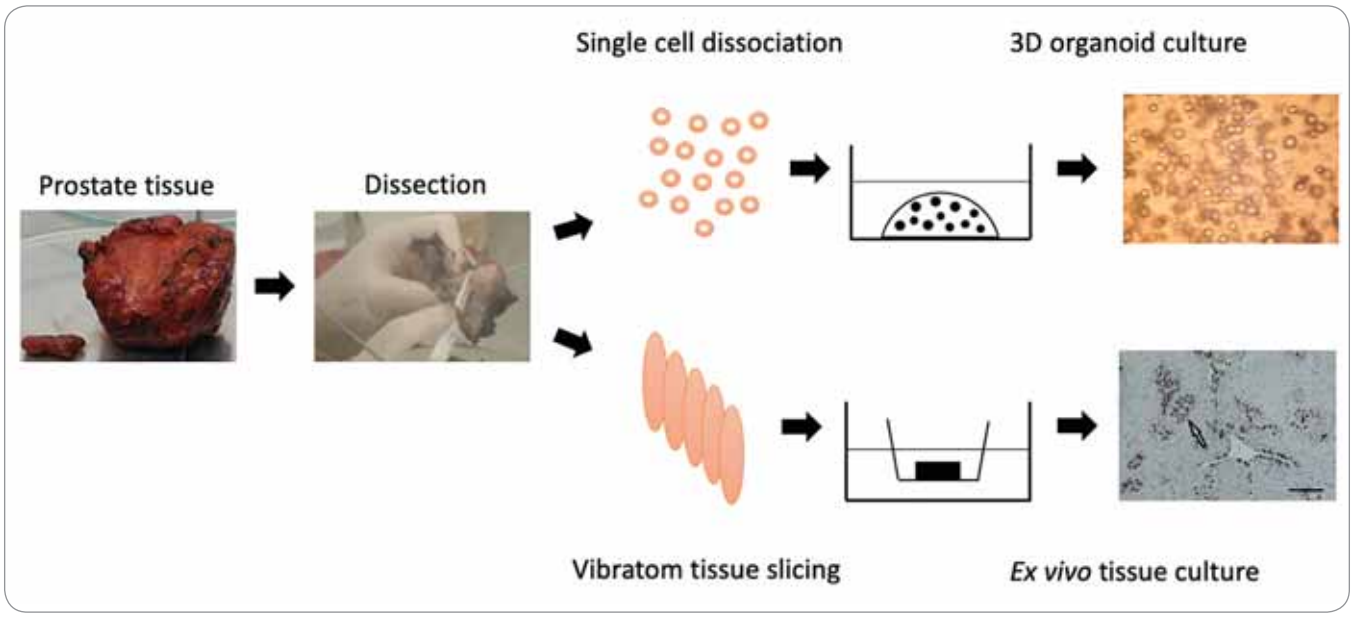


Fig. 1. Brief overview of tissue processing for organoid and *ex vivo* slice culture. Further details are available in Methods and Results sections.

Tab. 1. Culture conditions for prostate cancer organoids and spheroids.

Reference	Medium	matrix	feeder	FBS	BSA	B27 supplement	hESC supplement	EGF	FGF 2	FGF10	cholera toxin	hydrocortisone	R-spondin 1	noggin	dihydrotestosterone	nicotinamide	A 83-01	SB 202 190	prostaglandin E2	insulin	adenine	N-acetyl-L-cystein	Y-27632	mercaptoethanol
[37]	F-medium	+	+	–	+	–	–	+	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	+	+	-	+	–
[31]	ADMEM/F12	+	–	–	–	+	–	+	+	+	–	–	+	+	+	+	+	+	+	–	–	+	+	–
[32]	ADMEM/F12	+	–	–	–	–	–	+	+	+	–	–	+	+	+	–	+	–	+	–	–	+	+	–
[22]	DMEM/F-12	–	–	–	+	–	+	–	+	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	+	+
[23]	KSFM	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–

A83-01 – inbibitor of transforming growth factor, ADMEM/F-12 – advanced Dulbecco's modified eagle medium F-12, BSA – bovine serum albumin, DMEM/F-12 – Dulbecco's modified eagle medium F-12, EGF – epithelial growth factor, FBS – fetal bovine serum, FGF2 – fibroblast growth factor 2, FGF10 – fibroblast growth factor 10, KSFM – keratinocyte serum-free medium, SB 202 190 – inhibitor of p38, Y-27632 – ROCK inhibitor

The single-cell suspension (50 thousand) was seeded into the drop of Matrigel (Corning; USA) in a Nunc 4-well dish IVF (Thermo Scientific, USA) or in a 24-well low-attachment plate (Corning; USA). The main subset of samples was cultured according to [31]. Advanced DMEM/ F-12 medium (ThermoFisher, Waltham, USA) was supplemented with 1× Glutamax (ThermoFisher, Waltham, USA), 10 mM HEPES (ThermoFisher, Waltham, USA), 1% antibiotics and enriched with 1× B27 supplement (ThermoFisher, Waltham, USA), 5 ng/ml EGF (ThermoFisher, Waltham, USA), 5 ng/mL FGF2 (Peprotech, London, UK), 10 ng/mL FGF10 (Peprotech, London, UK), 10 mM nicotinamide (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), 500 nM A83-01 (Tocris Bioscience, Bristol, UK), 10 µM SB 202 190 (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), 1 µM prostaglandin E2 (Tocris Bioscience, Bristol, UK), 1 nM R1881 (Organon, Wien, Austria), 1.25 mM N-acetylcysteine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), 10 µM ROCK- inhibitor Y-27632 dihydrochloride (Tab. 1). Importantly, the medium was also supplemented either with 0.5 µg/mL recombinant R-spondin 1 and 0.1 µg/mL noggin (both Peprotech, London, UK) or with respective conditioned media (see below and Suppl. Tab. 1). A subset of samples was simultaneously cultured

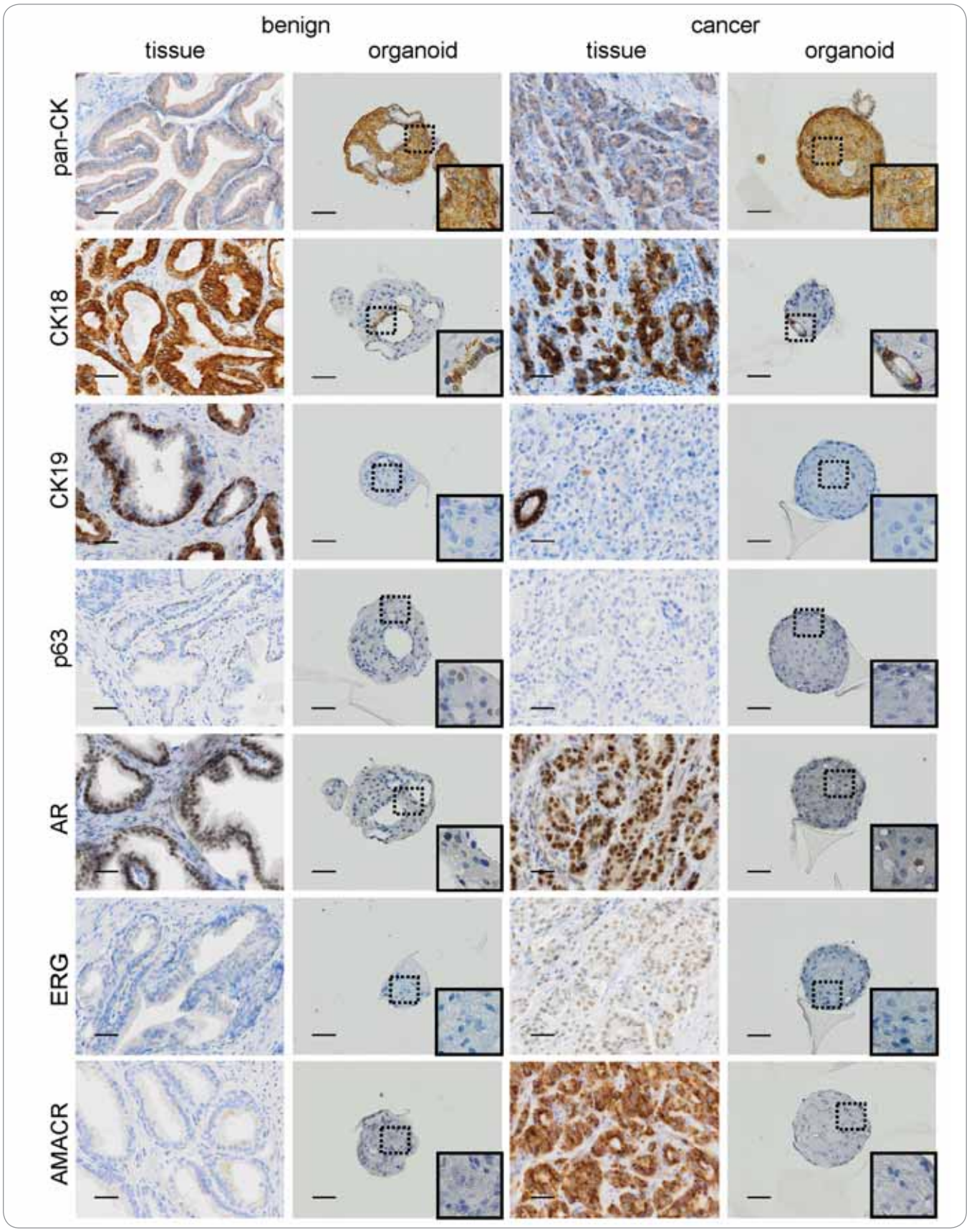


Fig. 2. Immunohistochemical analysis of organoids and primary patient tissue. Staining of pan-CK, CK18, CK19, p63, AR, ERG, and AMACR from case pT3a with a Gleason score 9 without metastasis in lymph nodes (patient no. 1 595). Magnification 200×, scale bar 50 µm.

in a modified medium without nicotinamide and inhibitor of p38 (SB 202 190) (Suppl. Tab. 1) [32]. We have also adopted spheroid and organoid culture [22]. For a total volume of 100 mL, this StemPro medium was composed of 89.8 mL Gibco GlutaMAX DMEM/F-12 (ThermoFisher, Waltham, USA), 7.2 mL 25% BSA (ThermoFisher, Waltham, USA), 182 µL 2-Mercaptoethanol (ThermoFisher, Waltham, USA), 2 mL StemPro hESC Supplement (ThermoFisher, Waltham, USA), 1 mL penicillin/streptomycin (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), 1 µL 10 µM R1881 (Organon, Wien, Austria), 40 µL FGF-b (20 µg/mL; ThermoFisher, Waltham, USA), and 17.48 µL 50 mM Y-27632 (Santa Cruz Biotechnology, USA). The organoids in Matrigel were passaged via trituration and dissociation using Dispase (Thermo Fisher, Waltham, MA, USA). Cell suspensions from the organoids or spheroids were further dissociated by Liberase (Roche, Basel, Switzerland) or Tryple (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) [33].

R-spondin 1 and noggin conditioned medium

The HEK 293-T cells producing R-spondin 1 and noggin were cultured as previously described [21]. The cells produced R-spondin 1 and noggin for 7 days in serum-free ADMEM (Advanced Dulbecco's modified eagle medium; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) supplemented with HEPES and Glutamax. The activity of the conditioned R-spondin 1 was confirmed by the increase of luciferase signal using Super-TopFlash (STF) 293T cells. Twenty percent of conditioned R-spondin 1 media in the complete medium was equal to 0.5 µg/mL recombinant R-spondin 1 (Peprotech) (Suppl. Fig. 1). The activity of the noggin conditioned medium was confirmed by the decrease of luciferase signal after the addition of 0.1 µg/mL BMP4 to BMP reporter cell line, BRITER (BMP Responsive Immortalized Reporter cell line; purchased from Kerafast, USA) [34]. Twenty percent of conditioned noggin in the complete medium corresponded to the activity of 0.1 µg/mL recombinant noggin (Peprotech) (Suppl. Fig. 2).

Paraffin-embedding of organoids and spheroids and immunohistochemistry

The pellet of spheroids was resuspended in the mixture of 225 µL plasma (blood was collected in sodium citrate vacuum tubes from volunteers, spun 5 min at 3 000 g, and the supernatant was frozen in aliquots) with 5.65 µL of 1 M calcium chloride. A clot was formed by adding 22.5 µL thrombin (120 NIHU/mL, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) and transferred with a pipette tip into Tissue-Tek Paraform Sectionable Cassette for small samples (Sakura, The Netherlands). The organoids in Matrigel were directly placed into the same cassette using an iron spoon. Formalin-fixation and paraffin-embedding (FFPE) were performed according to standard protocol. FFPE organoids, spheroids, and tissue samples were immunostained with appropriate antibodies according to the standard manual or automatic protocols (Suppl. Tab. 2).

Human prostate cancer tissue culture

We have adopted the Knudsen protocol for short-term *ex vivo* tissue culture [25,27]. Briefly, fresh tissue was obtained from a pathologist immediately following radical prostatectomy. Under a laminar flow hood, the tissue was placed into the lid of a 10-cm plate and dissected into 1-mm^3 pieces with a scalpel. The pieces of tissue were placed in 24-well plates on sponges (Spongostan dental, Johnson & Johnson), which were soaked in 500 µL media (DMEM/F12 supplemented with 5% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS), hydrocortisone, insulin from bovine pancreas, and 100 units/mL penicillin-streptomycin) and appropriate treatment at time 0 (vehicle or 500 nM gemcitabine, purchased from Carbosynth Ltd, Compton, UK). The plates were placed in an incubator at 37 °C and 5% CO_2. The treatment with 4 µM MU380 was performed 24 hours later, and the tissues were harvested at a time point of 48 hours [35,36]. The experimental design was the same as in our previous *in vitro* and animal experiments [35]. From each treatment, two pieces were frozen and one was fixed in 4% formalin. The formalin-fixed and paraffin-embedded blocks were cut with a microtome and the slides underwent standard hematoxylin and eosin staining. The samples with cancer cells present in all experimental conditions were immunohistochemically stained for Ki67 and γH2AX.

Results

Establishment of 3D organoids from tumor and normal tissues

We have processed normal and cancer tissue from 50 patients who underwent either radical prostatectomy or transurethral resection of the prostate (TURP). Their median age was 65 (range 46–85) years and the median Gleason score was 7 (range 7–10) (Suppl. Tab. 1). Several prostate organoid culture conditions have so far been used [21–23,32,37]. The overview of various growth factors is summarized in Tab. 1. We have adopted the protocol by Drost et al, with higher efficiency of organoid growth in the presence of recombinant noggin (77% of both tumor and non-tumor samples) in comparison to the noggin-conditioned media (33% and 41% of the tumor and non-tumor samples, respectively; Suppl. Tab. 1) [21,31]. Two representative cases are shown in Fig. 2 and Suppl. Fig. 3. The activity of conditioned media for both noggin and R-spondin 1 was determined by luciferase assays (Suppl. Fig. 1 and 2). To achieve better organoid growth, we modified this medium, with exclusion of nicotinamide and inhibitor of p38 (SB 202 190) [32]. We observed significant increase in growth in the modified medium which was documented by a larger radius of organoids (Suppl. Fig. 4A). On the other hand, none of the above-mentioned modifications ensured the growth of tumor cells (Suppl. Fig. 4B) and long-term organoid culture. We have also adopted a protocol by Linxweiler et al for spheroid and organoid cultures [22]. The success rate was comparable with previous culture conditions being 50% (4/8) and 77% (7/9) for spheroid and organoid cultures, respectively. In total, we were able to cultivate organoids from 58% of tumors (29/50) and from 69% of normal tissue (20/29). We did not observe any association between Gleason score and organoid for-

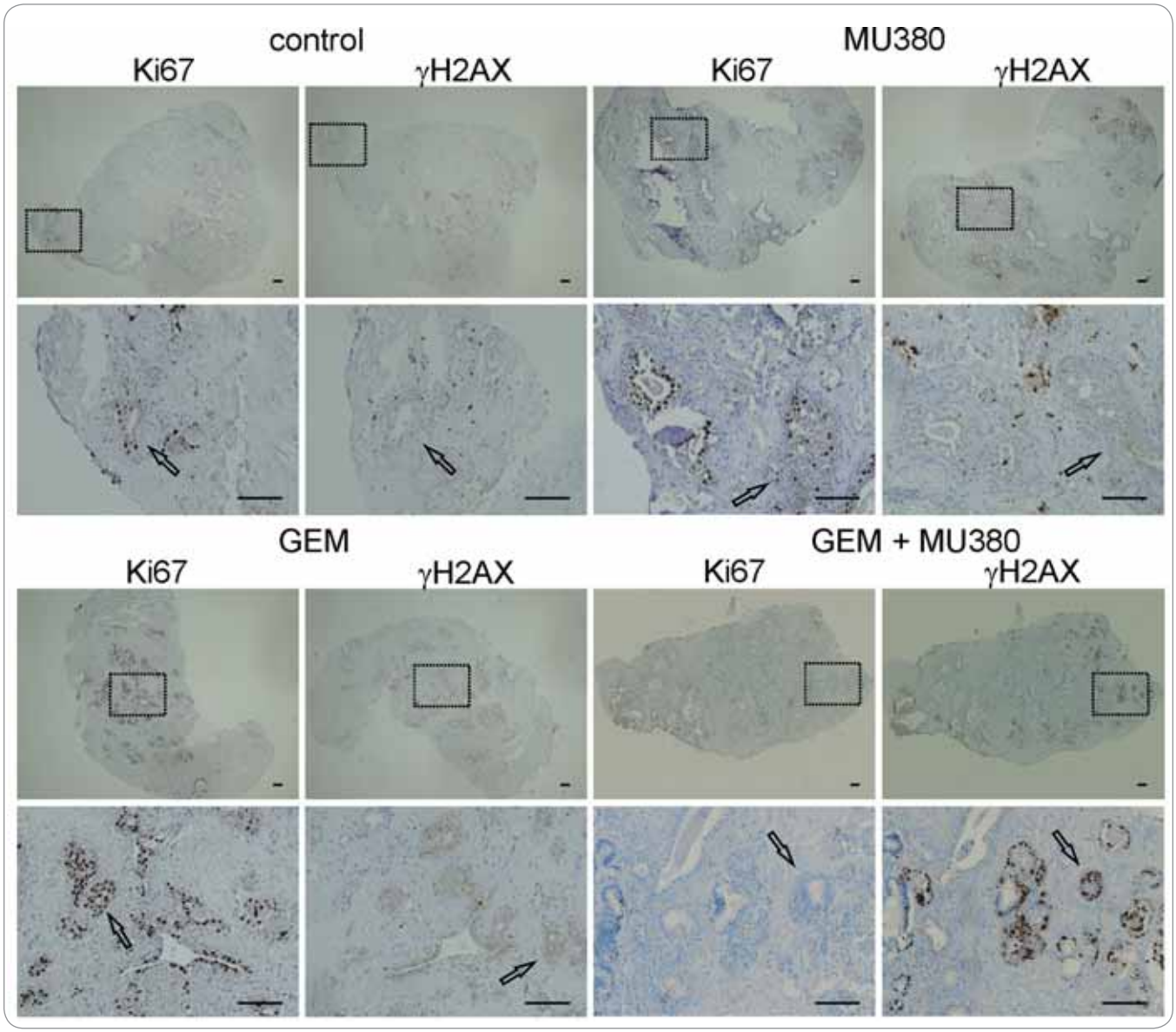


Fig. 3. Short-term tissue culture for drug testing. Fresh tissues were obtained from a pathologist immediately after radical prostatectomy. Pieces of 1-mm^3 tissue were placed in 24-well plates on sponges, which were soaked in 500 µL media and appropriate treatment at time 0 (vehicle or gemcitabine). Treatment with MU380 was performed 24 hours later and the tissues were harvested at a time point of 48 hours. Arrows indicate cancer areas. Scale bar 50 µM.

mation. The samples with no significant increase in size 7 days after seeding were considered as non-proliferative. The average length of cultivation was 21 days; however, we were not successful in subsequent passaging and long-term cultivation.

Immunohistochemical analysis of prostate organoids

Two representative cases (no. 1595 and 1558) were selected for the comparative analysis of selected proteins in organoids and primary patient tissue (Fig. 2 and Suppl. Fig. 3). Their pathological stage was pT3a and pT2b with the Gleason score 9 and 7, respectively, both without metastasis in the lymph nodes. Whole organoid immunohistochemical staining of two representative cases revealed positivity for pan-cytokeratin confirming the presence of epithelial cells. Both cases were partially positive for the androgen receptor and p63 protein. The fraction of cells from the first case (Fig. 2) was positive for luminal marker, cytokeratin 18, while the other case (Suppl. Fig. 3) was positive for cytokeratin 19, a marker of intermediate cells. However, overexpression of AMACR and ERG proteins was not recapitulated in tumor organoids.

Short-term drug testing in *ex vivo* tissue culture.

Despite intensive efforts in different laboratories, the efficiency of PCa organoid culture is low [21,22,24]. An alternative approach for personalized medicine is

Tab. 2. Advantages and disadvantages of organoids and tissue culture in personalized medicine.

Culture	Advantages	Disadvantages	Improvements
organoids	potential long-term culture and repeatinng drug-testing potential expansion of tiny tumor samples and biobanking	low efficiency of establishment of tumor organoids from prostatectomies	better conditions for long-term tumor organoid culture metastatic samples from patients with castration resistant prostate cancer
tissues	culture of intact tissue results available within a week	non-uniform composition of tissue pieces only one short treatment low rate of proliferation in primary prostate cancer	vibratom slicing after cryosection check metastatic samples from patients with castration resistant prostate cancer

short-term tissue fragment culture. We have adopted the Knudsen protocol for small tissue pieces on a sponge for the testing of a Chk1 inhibitor in combination with gemcitabine [25,27,35,36]. Ten prostatectomy samples were processed (Suppl. Tab. 3); however, most cases displayed either low proliferation rate or missing cancer cells in selected tissue pieces. Only one experiment provided reasonable results with cancer cells in all tissues tested. The combined treatment of Chk1 inhibitor and gemcitabine inhibited proliferation and induced substantial DNA damage, as assessed by Ki67 and γH2AX staining, respectively (Fig. 3). The observed advantages and limitations of organoid and tissue culture are summarized in Tab. 2.

Discussion

Our goal was to establish conditions for the cultivation of primary PCa samples that can pave the way for the analysis of biopsies from castration-resistant patients, allowing them to potentially benefit from drug screening. Cancer cell lines derived from primary patient material have contributed tremendously to cancer research, however, they have several drawbacks. For example, their generation from primary patient material is inefficient and involves selection to *in vitro* 2D culture conditions. Furthermore, only rare clones are able to expand and no longer recapitulate the heterogeneity of the original tumors [10]. Patient-derived xenografts (PDX) are considered as a gold-standard for cancer research and preclinical drug testing; however, this approach is expensive and time consuming, and PDXs may undergo mouse-specific tumor evolution [10,38,39]. Organoids and *ex vivo* tissue culture have been proposed as suitable alternative models.

Since the culture conditions for prostate tumor organoids are not strictly defined, we have summarized the work published so far in Tab. 1. By adopting the protocol by Drost et al, we were able to cultivate 77% of both tumor and non-tumor samples in our laboratory conditions [31]. The organoids grew more efficiently in the presence of recombinant noggin in comparison to the conditioned medium. These culture conditions supported the growth of epithelial cells; nevertheless, we were unable to confirm the growth of tumor cells with AMACR or ERG overexpression in two representative cases. Other researchers have also been unable to establish primary tumor organoids, as less aggressive specimens are prone to overgrowth from normal prostate epithelium in biopsy samples [21,40]. Another disadvantage was the length of cultivation, which did not last longer than 3 weeks, until the first passage. Therefore, we have tested further modifications of the protocol. Recent work suggested leaving out p38 inhibitor SB202190 and nicotinamide from the medium [32]. We had indeed observed larger organoids using this modification; however, neither AMACR- nor ERG-positive tumor cells were detected. Linxweiler et al reported spheroid culture from organ-confined PCa, including short-term drug testing [22]. However, we have not observed improved growth of neither spheroids nor organoids in the reported medium. One of the reasons may be limited material amount used as an input and the presence of non-tumor cells.

Comprehensive analysis of organoids from 81 clinical specimens cultured in the presence of R-spondin 1 and noggin has been published recently [24]. Despite initial success in the tumor organoid establishment, all were progressively overgrown by normal cells and gained a benign-like phenotype. Authors performed IHC analysis of ERG and PTEN at early time points (up to 30 days). Notably, none of the four organoid cultures derived from samples with ERG overexpression and PTEN positivity exhibited positivity for ERG. The authors also processed nine metastatic samples and established one novel organoid model derived from hormone-naïve lung metastasis. A recent study pointed out the essential role of stromal paracrine signaling on organoid growth and phenotype [23]. Co-cultivation with patient-derived stromal cells caused increased branching and budding of prostate epithelial organoids, that greatly mimicked the normal *in vivo* acinar structure. Importantly, the organoids derived from areas of PCa maintained expression of AMACR and showed increased viability. Stromal cells expressed a plethora of factors, which were not observed in non-prostatic feeder fibroblasts.

Another approach for short-term drug screening is the whole tissue culture, which maintains all components

of the tumor microenvironment. The tumor cells in this model system exhibited *de novo* proliferative capacity that can be used to predict therapeutic response and identify novel targets in advanced disease [27]. We have adopted a protocol for small tissue pieces on a sponge [25,27] for testing of a Chk1 inhibitor in combination with gemcitabine. We showed that treatment of tumor tissue with the combination of both drugs results in decreased proliferation and induction of DNA damage, as assessed by Ki67 and γH2AX staining, respectively. These results are in line with *in vitro* and *in vivo* experiments in our previous study [36]. On the other hand, most of the cases displayed either low proliferation rate or missing cancer cells in selected tissue pieces. This could be improved by the preparation of consecutive sections using vibratome, a device invented for cutting fresh tissues. Low-rate proliferation is typical for primary prostate tumors; however, it is expected high in samples from CRPC patients, in particular from metastases. Despite the multiclonality and heterogeneity of primary cancer, clonal bottlenecks imposed by the metastatic process and further by therapeutic interventions seem to select for a single dominant clone in lethal metastatic PCa [41]. Several studies have recently used tissue slices prepared by vibratome for drug testing, including enzalutamide, apalutamide, docetaxel, gemcitabine, or olaparib [28,42,43]. This methodology has also been used for the analysis of tumor aggressiveness under hypoxia conditions [44]. Tissue slicing and *ex vivo* culture may also be used for PDX which are considered as a gold-standard for cancer research and preclinical drug testing [38,39]. The faithful retention of tissue structure and function in *ex vivo* PDX culture offers an ideal opportunity for treatment efficacy screening, thereby reducing costs and numbers of experimental animals [39,42].

Conclusion

We have established a culture of both organoids and tissue fragments from patients with primary PCa. However, the organoids did not fully recapitulate primary tissue characteristics and heterogeneity between tissue fragments hampered interpretation of the drug testing. Still, these approaches may be promising for the establishment of organoids and *ex vivo* tissue fragment cultures using tissues from metastatic castration-resistant PCa.

Acknowledgements

The HEK 293-T cells producing R-spondin 1 and noggin were kindly provided by prof. Calvin Kuo (Stanford University, USA) and Hans Clevers (Hubrecht Institute, Netherlands), respectively. SuperTopFlash (STF) 293T cells were kindly provided by Dr. Vitezslav Bryja (Masaryk University, Czechia). Chk1 inhibitor MU380 was kindly provided by Dr. Kamil Paruch (Masaryk University, Czechia)

Funding

This work was supported in part by the Czech Ministry of Health (grants NU20-03-00201 and DRO (FNOL, 00098892)), Palacky University (LF_2021_005), the European Regional Development Fund (ERDF) and MEYS CR (projects CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868 – Enoch, LM2018130 - CZ-OPENSCREEN: National Infrastructure for Chemical Biology, and CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001674 - BBMRI-CZ).

References

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE et al. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021; 71(1): 7–33. doi: 10.3322/caac.21654.
2. Lakshmanan V-K, Ojha S, Jung YD. A modern era of personalized medicine in the diagnosis, prognosis, and treatment of prostate cancer. Comput Biol Med 2020; 126: 104020. doi: 10.1016/j.compbiomed.2020.104020.
3. Norz V, Rausch S. Treatment and resistance mechanisms in castration-resistant prostate cancer: new implications for clinical decision making? Expert Rev Anticancer Ther 2021; 21(2): 149–163. doi: 10.1080/14737140.2021.1843430.
4. Xia X, Li F, He J et al. Organoid technology in cancer precision medicine. Cancer Lett 2019; 457: 20–27. doi: 10.1016/j.canlet.2019.04.039.
5. Pauli C, Hopkins BD, Prandi D et al. Personalized in vitro and in vivo cancer models to guide precision medicine. Cancer Discov 2017; 7(5): 462–477. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1154.
6. Weeber F, van de Wetering M, Hoogstraat M et al. Preserved genetic diversity in organoids cultured from biopsies of human colorectal cancer metastases. Proc Natl Acad Sci U S A 2015; 112(43): 13308–13311. doi: 10.1073/pnas.1516689112.
7. Kretzschmar K, Clevers H. Organoids: modeling development and the stem cell niche in a dish. Dev Cell 2016; 38(6): 590–600. doi: 10.1016/j.devcel.2016.08.014.
8. Karthaus WR, Iaquinta PJ, Drost J et al. Identification of multipotent luminal progenitor cells in human prostate organoid cultures. Cell 2014; 159(1): 163–175. doi: 10.1016/j.cell.2014.08.017.
9. Sato T, Vries RG, Snippert HJ et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. Nature 2009; 459(7244): 262–265. doi: 10.1038/nature07935.
10. Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research. Nat Rev Cancer 2018; 18(7): 407–418. doi: 10.1038/s41568-018-0007-6.
11. Schütte M, Risch T, Abdavi-Azar N et al. Molecular dissection of colorectal cancer in pre-clinical models identifies biomarkers predicting sensitivity to EGFR inhibitors. Nat Commun 2017; 8: 14262. doi: 10.1038/ncomms14262.
12. Sato T, Stange DE, Ferrante M et al. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium. Gastroenterology 2011; 141(5): 1762–1772. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.050.
13. Van de Wetering M, Francies HE, Francis JM et al. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients. Cell 2015; 161(4): 933–945. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.053.
14. Fujii M, Shimokawa M, Date S et al. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements during tumorigenesis. Cell Stem Cell 2016; 18(6): 827–838. doi: 10.1016/j.stem.2016.04.003.
15. Boj SF, Hwang C-I, Baker LA et al. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer. Cell 2015; 160(1–2): 324–338. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.021.
16. Huang L, Holtzinger A, Jagan I et al. Ductal pancreatic cancer modeling and drug screening using human pluripotent stem cell- and patient-derived tumor organoids. Nat Med 2015; 21(11): 1364–1371. doi: 10.1038/nm.3973.
17. Bartfeld S, Bayram T, van de Wetering M et al. In vitro expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection. Gastroenterology 2015; 148(1): 126–136.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.042.
18. Broutier L, Mastrogiovanni G, Verstegen MM et al. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening. Nat Med 2017; 23(12): 1424–1435. doi: 10.1038/nm.4438.
19. Turco MY, Gardner L, Hughes J et al. Long-term, hormone-responsive organoid cultures of human endometrium in a chemically defined medium. Nat Cell Biol 2017; 19(5): 568–577. doi: 10.1038/ncb3516.
20. Sachs N, de Ligt J, Kopper O et al. A living biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity. Cell 2018; 172(1–2): 373–386.e10. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.010.
21. Gao D, Vela I, Sboner A et al. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer. Cell 2014; 159(1): 176–187. doi: 10.1016/j.cell.2014.08.016.
22. Linxweiler J, Hammer M, Muhs S et al. Patient-derived, three-dimensional spheroid cultures provide a versatile translational model for the study of organ-confined prostate cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2019; 145(3): 551–559. doi: 10.1007/s00432-018-2803-5.
23. Richards Z, McCray T, Marsili J et al. Prostate stroma increases the viability and maintains the branching phenotype of human prostate organoids. iScience 2019; 12: 304–317. doi: 10.1016/j.isci.2019.01.028.
24. Servant R, Garioni M, Vlajnic T et al. Prostate cancer patient-derived organoids: detailed outcome from a prospective cohort of 81 clinical specimens. J Pathol 2021; 254(5): 543–555. doi: 10.1002/path.5698.
25. Schiewer MJ, Goodwin JF, Han S et al. Dual roles of PARP-1 promote cancer growth and progression. Cancer Discov 2012; 2(12): 1134–1149. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0120.
26. Naipal KAT, Verkaik NS, Sánchez H et al. Tumor slice culture system to assess drug response of primary breast cancer. BMC Cancer 2016; 16: 78. doi: 10.1186/s12885-016-2119-2.
27. Shafi AA, Schiewer MJ, de Leeuw R et al. Patient-derived models reveal impact of the tumor microenvironment on therapeutic response. Eur Urol Oncol 2018; 1(4): 325–337. doi: 10.1016/j.euo.2018.04.019.
28. Van de Merbel AF, van der Horst G, van der Mark MH et al. An ex vivo tissue culture model for the assessment of individualized drug responses in prostate and bladder cancer. Front Oncol 2018; 8: 400. doi: 10.3389/fonc.2018.00400.
29. Martin SZ, Wagner DC, Hörner N et al. Ex vivo tissue slice culture system to measure drug-response rates of

hepatic metastatic colorectal cancer. BMC Cancer 2019; 19(1): 1030. doi: 10.1186/s12885-019-6270-4.
30. Chen S, Chen C, Hu Y et al. Three-dimensional ex vivo culture for drug responses of patient-derived gastric cancer tissue. Front Oncol 2020; 10: 614096. doi: 10.3389/fonc.2020.614096.
31. Drost J, Karthaus WR, Gao D et al. Organoid culture systems for prostate epithelial and cancer tissue. Nat Protoc 2016; 11(2): 347–358. doi: 10.1038/nprot.2016.006.
32. Beshiri ML, Tice CM, Tran C et al. A PDX/organoid biobank of advanced prostate cancers captures genomic and phenotypic heterogeneity for disease modeling and therapeutic screening. Clin Cancer Res 2018; 24(17): 4332–4345. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0409.
33. Strnadel J, Woo SM, Choi S et al. 3D culture protocol for testing gene knockdown efficiency and cell line derivation. Bio Protoc 2018; 8(11): e2874. doi: 10.21769/BioProtoc.2874.
34. Yadav PS, Prashar P, Bandyopadhyay A. BRITER: a BMP responsive osteoblast reporter cell line. PLoS One 2012; 7(5): e37134. doi: 10.1371/journal.pone.0037134.
35. Samadder P, Aithal R, Belan O et al. Cancer TARGETases: DSB repair as a pharmacological target. Pharmacol Ther 2016; 161: 111–131. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.02.007.
36. Drápela S, Khirsariya P, van Weerden WM et al. The CHK1 inhibitor MU380 significantly increases the sensitivity of human docetaxel-resistant prostate cancer cells to gemcitabine through the induction of mitotic catastrophe. Mol Oncol 2020; 14(10): 2487–2503. doi: 10.1002/1878-0261.12756.
37. Liu X, Ory V, Chapman S et al. ROCK inhibitor and feeder cells induce the conditional reprogramming of epithelial cells. Am J Pathol 2012; 180(2): 599–607. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.10.036.
38. Navone NM, van Weerden WM, Vessella RL et al. Movember GAP1 PDX project: an international collection of serially transplantable prostate cancer patient-derived xenograft (PDX) models. Prostate 2018; 78(16): 1262–1282. doi: 10.1002/pros.23701.
39. Van de Merbel AF, van der Horst G, van der Pluijm G. Patient-derived tumour models for personalized therapeutics in urological cancers. Nat Rev Urol 2021; 18(1): 33–45. doi: 10.1038/s41585-020-00389-2.
40. Gleave AM, Ci X, Lin D et al. A synopsis of prostate organoid methodologies, applications, and limitations. Prostate 2020; 80(6): 518–526. doi: 10.1002/pros.23966.
41. Haffner MC, Zwart W, Roudier MP et al. Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer. Nat Rev Urol 2021; 18(2): 79–92. doi: 10.1038/s41585-020-00400-w.
42. Zhang W, Liao C-Y, Chtatou H et al. Apalutamide sensitizes prostate cancer to ionizing radiation via inhibition of non-homologous end-joining DNA repair. Cancers (Basel) 2019; 11(10): 1593. doi: 10.3390/cancers11101593.
43. Zhang W, van Weerden WM, de Ridder CMA et al. Ex vivo treatment of prostate tumor tissue recapitulates in vivo therapy response. Prostate 2019; 79(4): 390–402. doi: 10.1002/pros.23745.
44. Bery F, Figiel S, Kouba S et al. Hypoxia promotes prostate cancer aggressiveness by upregulating EMT-activator Zeb1 and SK3 channel expression. Int J Mol Sci 2020; 21(13): 4786. doi: 10.3390/ijms21134786.
45. Bery F, Figiel S, Kouba S et al. Hypoxia promotes prostate cancer aggressiveness by upregulating EMT-activator Zeb1 and SK3 channel expression. Int J Mol Sci 2020; 21(13): 4786. doi: 10.3390/ijms21134786.

For supplementary figures and tables, see the online version of the article at www.linkos.cz./casopis-klinicka-onkologie/

Benign lymphoid hyperplasia mimicking oligometastasis from non-small cell lung cancer after stereotactic ablative radiotherapy

Benigní lymfoidní hyperplazie imitující oligometastázu nemalobuněčného karcinomu plic po stereotaktické ablační radioterapii

Hama Y., Tate E.

Department of Radiation Oncology, Tokyo-Edogawa Cancer Center, Edogawa Hospital, Tokyo, Japan

Summary

Background: Benign lymphoid hyperplasia (BLH) is a rare lymphoproliferative disorder of normal polyclonal B lymphocytes, but is sometimes difficult to distinguish from malignancy. ***Case:*** An 87-year-old man with a history of localized non-small cell lung cancer (NSCLC) was referred for evaluation and treatment of an elastic hard tumor in the left supraclavicular fossa one year after stereotactic ablative radiotherapy (SABR). Whole-body PET scan showed high ^{18}F-fluorodeoxyglucose uptake in the left supraclavicular fossa, and a diagnosis of oligometastasis was made. The tumor was homogeneously high signal on T2-weighted image with homogeneous enhancement after contrast administration. Since the palpation and MRI findings were inconsistent with those of metastatic NSCLC, a biopsy was performed. Pathological and immunohistochemical investigation revealed the lesion to be BLH. ***Conclusion:*** In a patient with suspected oligometastasis after SABR for NSCLC, caution should be exercised before undergoing SABR for oligometastasis because BLH may be present.

Key words

oligometastatic disease – pseudolymphoma – reactive lymphoid hyperplasia – stereotactic body radiotherapy – lymph node metastasis

The authors declare that 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.

Yukihiro Hama, MD, PhD
Department of Radiology
Edogawa Hospital
2-24-18 Higashikoiwa, Edogawa-ku,
Tokyo, 133-0052 Japan
e-mail: yjhama2005@yahoo.co.jp

Submitted/Obdrženo: 27. 3. 2022
Accepted/Přijato: 10. 5. 2022

doi: 10.48095/ccko2022482

Souhrn

Východiska: Benigní lymfoidní hyperplazie (BLH) je vzácné lymphoproliferativní onemocnění normálních B-lymfocytů, přičemž někdy je obtížné odlišit jej od malignity. ***Popis případu:*** Muž ve věku 87 let s lokalizovaným nemalobněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) v anamnéze byl přijat pro zhodnocení a léčbu elastického solidního tumoru v levé supraklavikulární jamce jeden rok po stereotaktické ablační radioterapii (SABR). Celotělová PET ukázala vysoký uptake ^{18}F-fluorodeoxyglukózy v levé supraklavikulární jamce a byla diagnostikována oligometastáza. V T2-váženém obraze byl tumor homogenně hypersignální při homogenním zesílení signálu po podání kontrastní látky. Jelikož po palpačním vyšetření a MR nálezy neodpovídaly metastáze NSCLC, byla provedena biopsie. Patologické a imunohistochemické vyšetření odhalilo, že léze má původ v BLH. ***Závěr:*** U pacienta s podezřením na oligometastázu po SABR při NSCLC je před provedením SABR pro oligometastázu nutná opatrnost, a to kvůli případnému výskytu BLH.

Klíčová slova

oligometastatické onemocnění – pseudolymfom – reaktivní lymfoidní hyperplazie – stereotaktická radioterapie – metastázy lymfatických uzlin

Introduction

Several studies have suggested that stereotactic ablative radiotherapy (SABR) is well tolerated and of clinical benefit for patients with oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [1,2]. However, the diagnosis of oligometastases is generally based on noninvasive imaging findings. Therefore, accurate diagnosis of oligometastasis is an important factor in determining treatment and evaluating treatment efficacy. Here we report a case of NSCLC with a solitary hypermetabolic mass in the left supraclavicular fossa on positron emission tomography (PET), which was finally diagnosed as benign lymphoid hyperplasia (BLH) on pathological examination. As far as we know, this is the first case of NSCLC treated with SABR that subsequently developed BLH.

Case report

All procedures performed in this case report were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Written informed consent was obtained from the patient for use of clinical data in research.

An 87-year-old man was referred to our institution for evaluation and treatment of a palpable mass in the left supraclavicular fossa. His past medical history was unremarkable except for surgical resection for early-stage colon cancer three years ago, and SABR (60 Gy / 5 fractions) for stage IB NSCLC (adenocarcinoma, American Joint Committee of Cancer, 8th ed.) of the right upper lobe one year ago. Prior to SABR, there were no metastases on whole-body ^{18}F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET imaging (Fig. 1A). He had no recurrence without adjuvant therapy, but a painless elastic mass that was clinically unfixed appeared in the left supraclavicular fossa one year after SABR. Whole-body FDG-PET and PET/CT scan showed intense FDG uptake in the left supraclavicular fossa, but no other abnormalities were found (Fig. 1B, C). Maximum standardized uptake value (SUV_{max}) increased at 2 hours (4.52) compared to 1 hour (3.77) after FDG administration. CEA and CA 19-9 concentrations were within normal limits. Based on PET imaging findings, the patient was diagnosed with oligometastasis from NSCLC. Since there was no medical indication for systemic chemotherapy or immunotherapy, MRI-guided radiotherapy was planned. On MRI taken for radiation treatment planning, the tumor was homogeneously high signal on T2-weighted image (Fig. 1D), high signal on T1 map (Fig. 1E), and low signal on apparent diffusion coefficient from diffusion-weighted imaging (Fig. 1F). Post-gadolinium T1-weighted image demonstrated homogeneous enhancement of the tumor (Fig. 1G). Since the palpation and MRI findings were inconsistent with those of metastatic NSCLC, a core needle biopsy was performed. Pathological and immunohistochemical investigation of the biopsy specimen revealed the atrophic germinal center surrounded by concentric zones of lymphocytes (Fig. 1H), predominantly with CD20+ B cells. Based on the histopathological and immunohistochemical findings, a diagnosis of BLH was made. Since there was no recurrence of NSCLC, SABR was cancelled and followed up without treatment. The tumor of the left supraclavicular fossa gradually shrank and FDG uptake normalized one year after biopsy (SUV_{max} 1.94: 2 hours).

Discussion

Oligometastasis is a type of metastasis in which cancer cells from the primary tumor travel through the body and form 1–5 metastatic lesions [3]. Studies have shown that aggressive treatment of NSCLC with oligometastasis improves overall survival compared to palliative approaches or immunotherapy alone [4]. SABR is one of the most effective treatments for oligometastatic disease, but standard diagnostic methods for each metastatic lesion have not been established. In general, the diagnosis of oligometastases is made by noninvasive imaging, including whole-body PET, with little or no histopathologic examination. This case was initially diagnosed as oligometastasis from NSCLC by whole-body PET, but was later diagnosed as BLH by histopathology.

BLH is a rare disorder characterized by polyclonal lymphocytic infiltration predominantly with B lymphocytes, but the diagnosis of BLH is of clinical importance as it may be confused with malignant lymphoma or oligometastasis. FDG-PET can easily detect BLH, but its diagnostic accuracy is controversial [5]. Because of the rarity of this disease, there have been no well-organized studies investigating the diagnostic accuracy of FDG-PET. This case suggests the importance of routine physical examination and a multimodal diag-

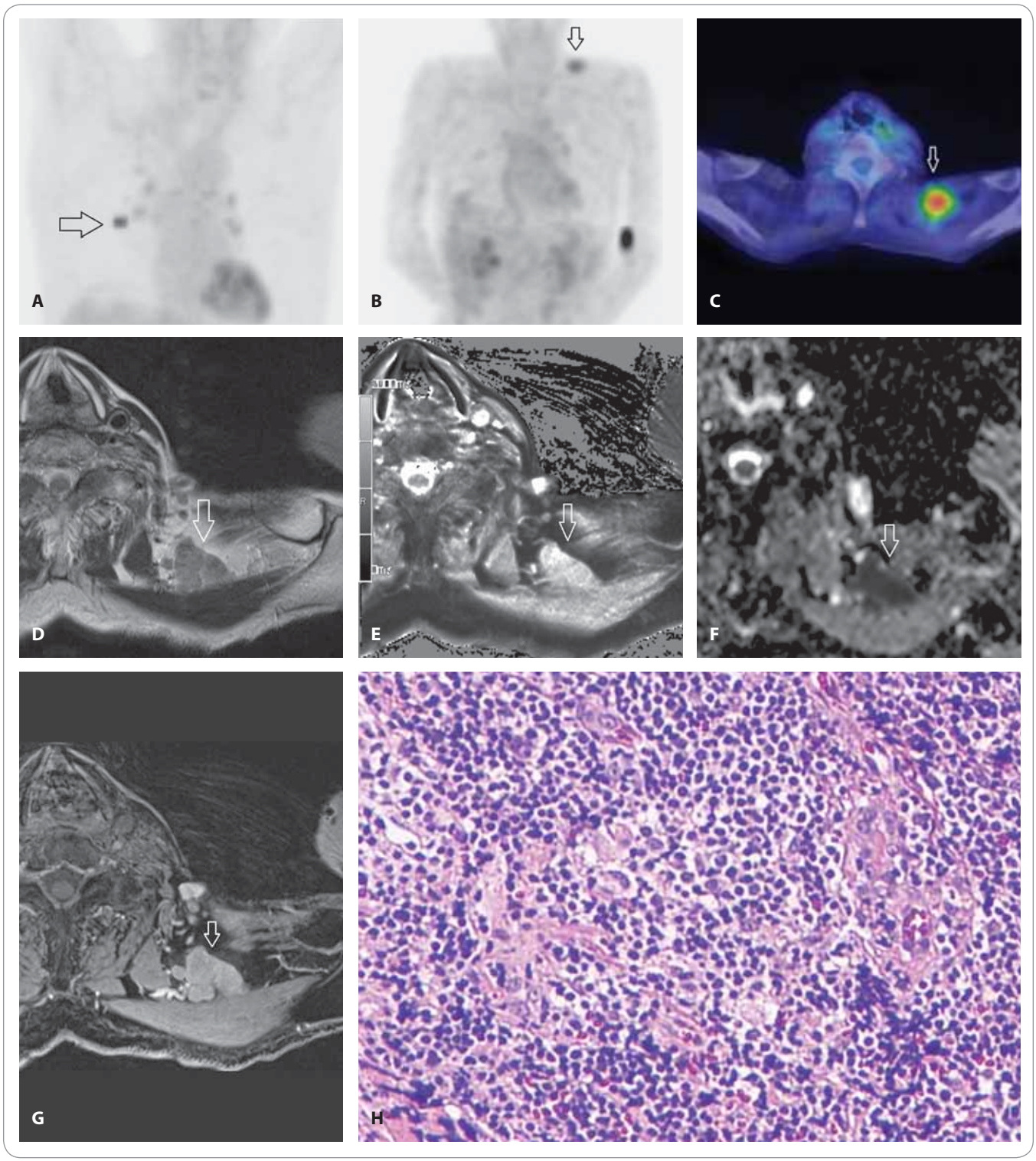


Fig. 1. An 87-year-old man with benign lymphoid hyperplasia after stereotactic ablative radiotherapy for non-small cell lung cancer. (A) Maximum intensity projection PET imaging showed there was no abnormal FDG uptake besides the primary tumor in the right upper lobe (arrow). (B) Maximum intensity projection PET and (C) PET/CT imaging showed intense FDG uptake in the left supraclavicular fossa without other abnormal uptake, suggesting oligometastasis of non-small cell lung cancer. The tumor (arrow) was homogeneously high signal on (D) T2-weighted image, high signal on (E) T1 map, and high signal on (F) diffusion-weighted image (b-value 800 s/mm^2). (G) Post-gadolinium T1-weighted image demonstrated homogeneous enhancement of the tumor (arrow). (H) Photomicrograph of the biopsy specimen from the left supraclavicular lymph node (hematoxylin-eosin stain, 40×). Biopsy specimens show an atrophic germinal center surrounded by concentric zones of lymphocytes.
FDG – ^{18}F-fluorodeoxyglucose

nostic approach using PET and MRI for an accurate diagnosis of BLH. Although it is difficult to distinguish lymphoma from BLH by PET and/or MRI, it may be possible to rule out lymph node metastasis from NSCLC. Homogeneous hyperintensity of the tumor on T2-weighted image and T1 map with homogeneous enhancement after contrast agent administration, and the absence of central necrosis or hemorrhage are important clues to exclude metastases of NSCLC [6]. Elastic, unfixed lymph nodes on palpation are an adjunctive finding and are useful in the diagnosis [7].

Conclusion

In conclusions, a single case report cannot be generalized to others without further validation; however, a multimodal and multifactorial diagnostic approach would be warranted before performing SBRT for oligometastasis of NSCLC.

Funding

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

Authors' contributions

YH and ET designed the study, collected the data, and prepared the manuscript. Both authors approved the final version of the article.

References

1. Lehrer EJ, Singh R, Wang M et al. Safety and survival rates associated with ablative stereotactic radiotherapy for patients with oligometastatic cancer: A systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2021; 7(1): 92–106. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.6146.
2. Suh YG, Cho J. Local ablative radiotherapy for oligometastatic non-small cell lung cancer. Radiat Oncol J 2019; 37(3): 149–155. doi: 10.3857/roj.2019.00514.
3. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: an ESTRO-ASTRO consensus document. Radiother Oncol 2020; 148: 157–166. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.003.
4. Gauvin C, Krishnan V, Kaci I et al. Survival impact of aggressive treatment and PD-L1 expression in oligometastatic NSCLC. Curr Oncol 2021; 28(1): 593–605. doi: 10.3390/curroncol28010059.
5. Zhang B, Zou M, Lu Z et al. Imaging manifestations of intrahepatic reactive lymphoid hyperplasia: a case report and literature review. Front Oncol 2021; 11: 694934. doi: 10.3389/fonc.2021.694934.
6. Zhang L, Wu F, Zhu R et al. Application of computed tomography, positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging, endobronchial ultrasound, and mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: a protocol for a systematic review. Medicine (Baltimore) 2020; 99(9): e19314. doi: 10.1097/MD.0000000000019314.
7. Saifullah MK, Sutradhar SR, Khan NA et al. Diagnostic evaluation of supraclavicular lymphadenopathy. Mymensingh Med J 2013; 22(1): 8–14.

Fatal myocarditis after the first dose of nivolumab

Fatální myokarditida po první dávce nivolumabu

Zomborska E.[1], Kasperova S.[2], Slopovsky J.[1], Pazderova N.[1], Kasperova B.[3], Penz P.[4], Nyitrayova O.[5], Salek T.[1], Porsok S.[1], Mladosievicova B.[6], Mego M.[1]

[1] 2nd Department of Oncology, Comenius University, Faculty of Medicine and National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic
[2] 1st Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovak Republic
[3] Department of Oncohematology, Faculty of Medicine, Comenius University, Slovakia; National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic
[4] Department of Diagnostic and Interventional Radiology, National Heart Institute, Bratislava, Slovak Republic
[5] Biopsy centrum Cytophatos, Bratislava, Slovak Republic
[6] Institute of Pathological Physiology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovak Republic

Summary

Background: Thymic carcinoma (TC) is a rare subtype of thymic epithelial malignancy. Surgical resection is a mainstay in the treatment of TC, while radiotherapy and chemotherapy are modalities used in adjuvant or palliative setting. Immune checkpoint inhibitors (ICI) including anti-PD-1 (programmed cell death 1) antibodies represent an emerging treatment modality in TC; however, their administration could be associated with life-threatening toxicity. ***Case:*** We present a case of a 59-year-old female with grade III TC, who had received neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and subsequent adjuvant radio-immunotherapy with an ICI, nivolumab. We provide our experience with the toxicity of an administered treatment. ***Results:*** Fourteen days after the first dose of nivolumab and on 21st day after starting of radiotherapy (total dose of 40 Gy), the patient developed fulminant myocarditis with subsequent heart failure. Despite immunosuppressive therapy with high-dose glucocorticoids and mycophenolate mofetil and intensive support, the patient died within 6 days after the onset of first symptoms. ***Conclusion:*** Physicians should be aware of these extremely rare, but potentially fatal complications of immunotherapy.

Key words

immunotherapy – immune checkpoint inhibitors – nivolumab – thymic carcinoma – cardiotoxicity

Souhrn

Východiska: Karcinom thymu (thymic carcinoma – TC) je vzácným podtypem malignity thymu epiteliálního původu. Stěžejní součástí léčby TC je chirurgická resekce, zatímco radioterapie a chemoterapie jsou modality, které se používají v adjuvantním nebo paliativním režimu. Checkpoint inhibitory, kam patří protilátky proti receptoru programované buněčné smrti 1 (programmed cell death 1 – PD-1), představují nově vznikající modalitu léčby TC, nicméně jejich podávání může být spojeno s život ohrožující toxicitou. ***Případ:*** Prezentujeme případ 59leté ženy s grade III TC, které byla podána neoadjuvantní chemoterapie, po které následoval chirurgický zákrok a následně byla podána adjuvantní radioimunoterapie s checkpoint inhibitorem, nivolumabem. V článku sdělujeme naše zkušenosti s toxicitou podávaného přípravku. ***Výsledky:*** Čtrnáct dní po první dávce nivolumabu a 21. den po zahájení radioterapie (v celkové dávce 40 Gy) se u pacientky rozvinula fulminantní myokarditida s následným srdečním selháním. I přes imunosupresivní terapii vysokodávkovými glukokortikoidy a mykofenolát mofetilem a přes intenzivní podpůrnou terapii pacientka během 6 dní od nástupu prvních symptomů zemřela. ***Závěr:*** Lékaři by měli mít na paměti tyto extrémně vzácné, avšak potenciálně fatální komplikace imunoterapie.

Klíčová slova

imunoterapie – checkpoint inhibitory – nivolumab – karcinom thymu – kardiotoxicita

The authors declare that 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.

Prof. Michal Mego, MD, PhD
2nd Department of Oncology
Comenius University
Faculty of Medicine
National Cancer Institute
Klenova 1
833 10 Bratislava
Slovak Republic
e-mail: misomego@gmail.com

Submitted/Přijato: 9. 2. 2022
Accepted/Přijato: 13. 4. 2022

doi: 10.48095/ccko2022486

Introduction

Currently, immune checkpoint inhibitors (ICI) are emerging treatment modalities with effectivity in broad spectrum of tumors [1]. They are mainstay in the treatment of cancers in monotherapy or in combination with chemotherapy or radiation therapy [2]. However, substantial proportion of patients experience immune-related adverse events including fatal complications [2]. Most common immune-related adverse events include hepatitis, colitis, pneumonitis, hypophysitis, myocarditis, nephritis, hematologic adverse effects, and others [3].

Herein, for the first-time we report a patient with a rare type of cancer, thymic carcinoma, primarily refractory to chemotherapy, with high expression of programmed cell death 1 (PD-1) protein, treated with adjuvant combination of radio-immunotherapy due to R1 tumor resection. After first administration of anti-PD-1 inhibitor, nivolumab, severe cardiac toxicity was observed. The patient developed severe fulminant myocarditis with fatal course despite complex supportive care.

Case analysis

We report the case of a 59-year-old female patient presented herself with a history of fever of unknown origin, which persisted one month despite repeated antibiotic treatments. The patient had no previous history of cardiac disease and the rest of physical exam was within normal limits. She underwent diagnostic procedures in the University Hospital in Martin in May 2019. The tumor size 69 × 79 × 56 mm was found in the anterior mediastinum on CT scan. Subsequently, tumor biopsy was performed, which showed a squamous cell thymic carcinoma. The tumor was borderline resectable; therefore, in July 2019, the patient underwent two cycles of neoadjuvant chemotherapy consisted of cisplatin 75 mg/m^2 on 1st day and gemcitabine 1 000 mg/m^2 on 1st and 8th days. However, CT scan after two cycles of therapy revealed no tumor regression. In August 2019, the tumor was resected with concurrent brachiocephalic plastic vein replacement, in a specialized center for thoracic surgery in Bratislava. The postoperative period was complicated by a formation of an anterior mediastinal abscess, with the need for drainage. Definitive histology confirmed a thymic carcinoma, grade 3, pT1bN1, with PD-L1 expression > 50%, R1 resection, and microscopic infiltration of resection borders. Subsequently, the tumor board suggested adjuvant treatment consisted of nivolumab with concomitant external radiotherapy to the mediastinal area. In November 2019, external radiotherapy was started using three direct fields 18MVX technique at 2 Gray (Gy) to a planned total dose of 50 Gy with concomitant nivolumab, 240 mg bi-weekly.

On 14th day of administration of the first nivolumab dose and on the 21st day of external radiotherapy (40 Gy), the patient started to complain of mild dyspnea. She felt a mild chest pain and palpitation lasting a few minutes. ECG revealed atypical complete LBBB, with QS complexes in V1–V5, ST depressions in II, III, aVF, and elevations in I, and aVL in the positive QRS complex (Fig. 1). Laboratory findings showed an elevation in troponin T (3.08 ng/mL), pro-brain natriuretic peptide (2 509 ng/L), C-reactive protein (17 mg/L), and white blood cells 6.12 g/L (Tab. 1). Subsequently, the patient reported worsening of palpitations, and ECG showed ventricular tachycardia at a heart rate of 150 beats per minute.

Acute myocardial infarction was initially suspected; therefore, the patient was transported to the intensive care unit of National Institute of Cardiovascular Diseases, Bratislava. Urgent coronary angiography ruled out acute coronary syndrome (Fig. 3, 4). On the day of admission, transthoracic cardiac ultrasound examination showed hypertrophy of the left ventricle with preserved function and ejection fraction (EF) 60%. Frequent ventricular ectopy has progression to hemodynamically significant persistent ventricular tachycardia. There was no effect of amiodarone treatment and due to concerns of its proarrhythmogenic action, direct current electrical cardioversion was performed with acute success, but with early recurrence of ventricular tachycardia. Due to high levels of troponin T and exclusion of acute coronary syndrome using coronary angiography, ICI-associated myocarditis was suspected.

Cardiac MR revealed severe hypokinesis of the anterior wall, interventricular septum, EF 40–42% and akinesis of the greater part of the right ventricle, EF 20% (Fig. 5). Subsequently, endomyocardial biopsy under ultrasonographic navigation was performed. It revealed myo-

Tab. 1. Laboratory test results of a 59-year-old female patient with myocarditis.

Date	T - troponine ng/L	NTproBNP ng/L	Myoglobin µg/L	Creatinine µmol/L	CRP
11. 12. 19	3 081	2 509	NA	52	17
11. 12. 19	2 859	NA	1 301	63	17.1
12. 12. 19	3 762	NA	NA	46	20.9
13. 12. 19	4 055	11 329	NA	110	9.7
14. 12. 19	NA	NA	NA	119	NA
15. 12. 19	NA	NA	NA	200	NA

CRP – C-reactive protein, NA – not available, NTproBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide

Fig. 3. Coronarography.

Fig. 4. Coronarography.

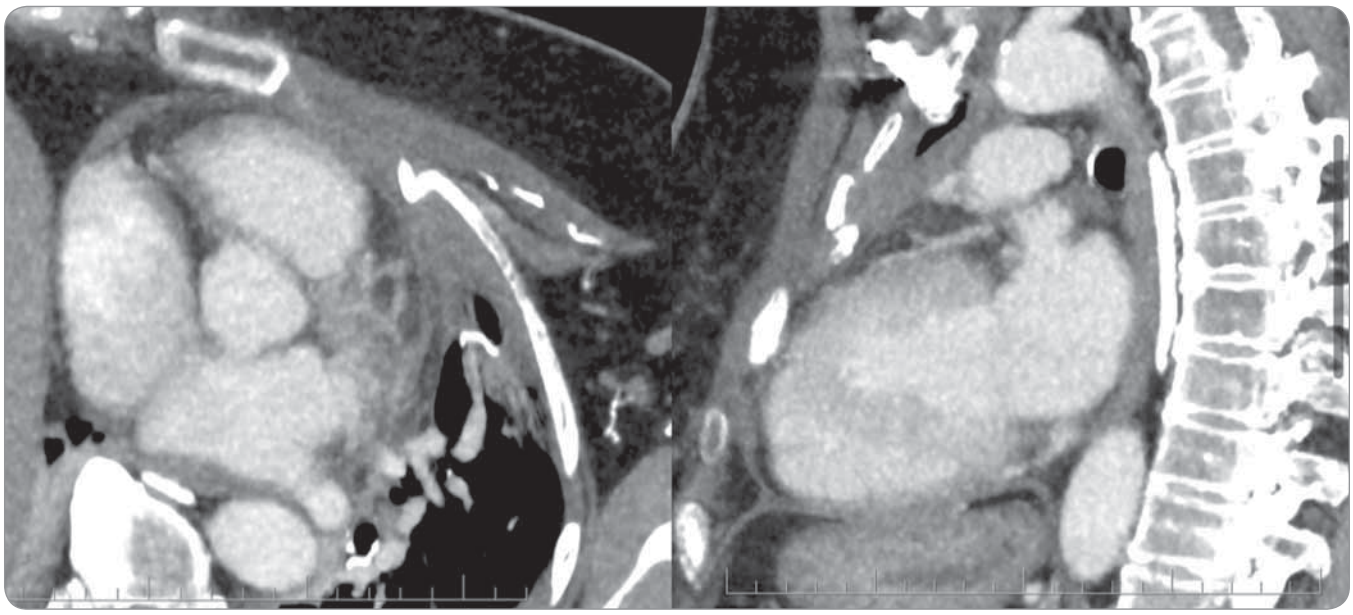


Fig. 5. Cardiac MRI scan.
In the upper anterior mediastinum, parasagittally left diffusely increased adipose tissue density (40 HU), v.s. is a correlate of postoperative and post-radiation fibrosis, the nearby pericardium is partially involved in these changes. Postradiation fibrotic changes also in the parenchyma of the adjacent upper lobe of the lung on the left. No oppression of the large vessels of the mediastinum, no oppression of the cardiac compartments.

cardial infiltration of inflammatory cells, and T cell-dominant lymphocyte infiltration, which were consistent with acute lymphocytic myocarditis. Viral PCR testing using myocardial specimens for coronavirus, influenza and parainfluenza virus, adenovirus, respiratory syncytial virus, bocavirus, echovirus, coxsackie virus and enterovirus were all negative. In an electron microscope without clear evidence of a replicated virus, there was a genetically persistent parvovirus B19 RNA, which is clinically insignificant. Serum antibodies measured in the convalescent phase against coxsackie virus, enterovirus, echovirus, adenovirus, influenza and parainfluenza virus, and respiratory syncytial virus were not elevated. Samples of endomyocardial biopsy for transmission electron microscopy (TEM) investigation were fixed with 3% solution of glutaraldehyde, postfixed with 1% solution of OsO4, embedded into Durcupan AMC and cut by ultramicrotome. Thin sections were contrasted by uranyl acetate and lead citrate. The documentation was made by transmis-

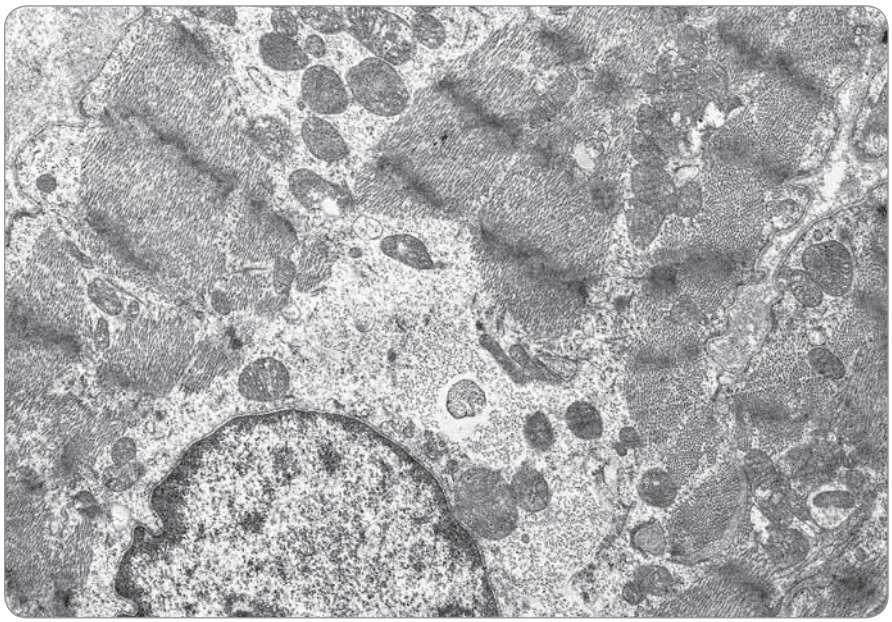


Fig. 6. Autophagic membrane bound vacuole with glycogen content (near the nucleus), × 12 000.

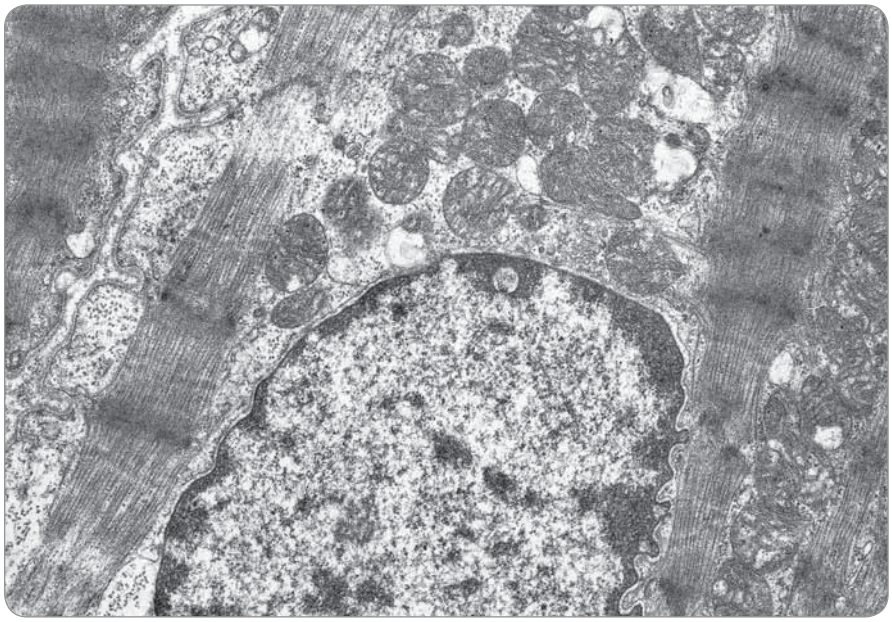


Fig. 7. Hypercontracted myofibrils and myelin-like figures, × 15 000.

sion microscope Tesla BS 540. TEM examinations showed nonspecific changes in cardiomyocytes, like hypercontractions, myofibrillar lysis, autophagic vacuoles, myelin-like structures and alteration of mitochondria shape and size (Fig. 6–8). The finding of TEM is without conclusive evidence of replicated viral particles.

Immunosuppressive therapy was started on the 3rd day after the onset of first cardiac symptoms. The patient received high-dose glucocorticoids (intravenous methylprednisolone administered at 1 mg/kg/day for 3 days and then the patient continued on prednisone treatment (1 mg/kg). Echocardiography on 4th day showed biventricular heart failure with left ventricular ejection function 35%. Due to the development of fulminant heart failure, mycophenolate mofetil, a reversible, non-competitive inhibitor of inosine-5′-monophosphate dehydrogenase, was added in the dose 1 000 mg twice daily, to further intensify immunosuppression. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) was not indicated because of concerns of its safe implantation after multiple thoracic surgery. Despite complex supportive therapy and early administration of immunosuppressants, multi organ failure and persistent ventricular tachycardia (Fig. 9) with progression to fatal acute heart failure developed and patients died 6 days after the onset of first symptoms.

Discussion

Standard treatment options for patients with operable thymic carcinoma include the surgery for Masaoka stage I with adjuvant radiation therapy in stage II. In III and IVa Masaoka stages, the tumors are primarily inoperable, so multimodal approach with neoadjuvant chemotherapy and radical resection followed by adjuvant chemoradiation is suggested [4].

Chemotherapy is the primary treatment modality for patients with IVb thymic carcinoma. Most regimens involve a platinum composite with or without an anthracycline (PAC – cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, VIP – etoposide, ifosfamide, and cisplatin, ADOC – doxorubicin, cisplatin, vincristine, cyclophosphamide) [5]. A gemcitabine and cisplatin combination offers a tolerable and effective treatment option. In retrospective analysis, 13 patients with untreated or unresectable recurrent thymic squamous cell carcinomas were treated with gemcitabine and cisplatin. Eight patients achieved a partial response, four patients had a stable disease, and one had a progressive disease. The overall response rate (ORR) and disease control rate were 61.5 and 92.3%, respectively [6].

Anti PD-1/L1 inhibitors are approved for the treatment of multiple malignancies including melanoma, non–small-cell lung cancer, renal cell carcinoma, Hodgkin lymphoma, head and neck squamous cell cancer, urothelial carcinoma, colorectal cancer and many others. Recently, ICI showed effectivity in epithelial thymic tumors as well [7]. Yang et al report a case of a patient with thymic carcinoma, who achieved a partial response with nivolumab after standard care [8]. Single-arm, multicenter, phase II

trial (PRIMER) assessed effectiveness and safety of nivolumab for previously treated thymic carcinoma patients. While nivolumab produced no responders among the 15 patients accrued during the first stage, the disease control rate 73% suggested clinical benefit [9].

A single arm, phase II study performed by Giaccone et al assessed the efficacy of pembrolizumab in 40 patients with recurrent TC (rTC). The overall response rate was 22.5%. The response lasted for 22.4 months. The median progression-free survival was 4.2 months and the median overall survival was 24.9 months [10]. Cho et al evaluated pembrolizumab in 26 patients with rTC and 7 patients with recurrent thymoma. The ORR was 19.2% in patients with thymic carcinoma and 28.6% in patients with thymoma [11]. In both trials, high PD-L1 expression was associated with a response to therapy [12]. Rajan et al evaluated avelumab in 8 TET patients (7 thymoma and 1 TC) with no history of autoimmune disease. Four of seven patients with thymoma had an objective response including a confirmed partial response in 2 (29%) patients. Noteworthy tumor shrinkage was observed [13].

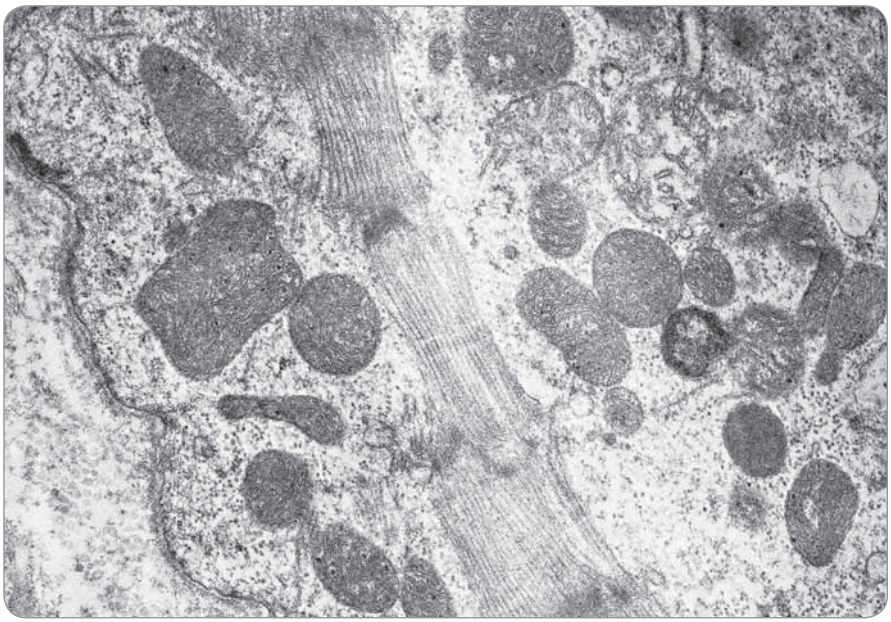


Fig. 8. Alteration of mitochondria – degenerated mitochondria with a dissolved membrane and abnormal size and shape, × 30 000.

ICI are associated with multiple immune related adverse events including gastrointestinal, endocrine toxicity and dermatologic toxicity as most common side effects. Neurotoxicity and pulmonary toxicity are relatively rare but can be fatal [14]. Serious adverse events include also cardiotoxicity, such

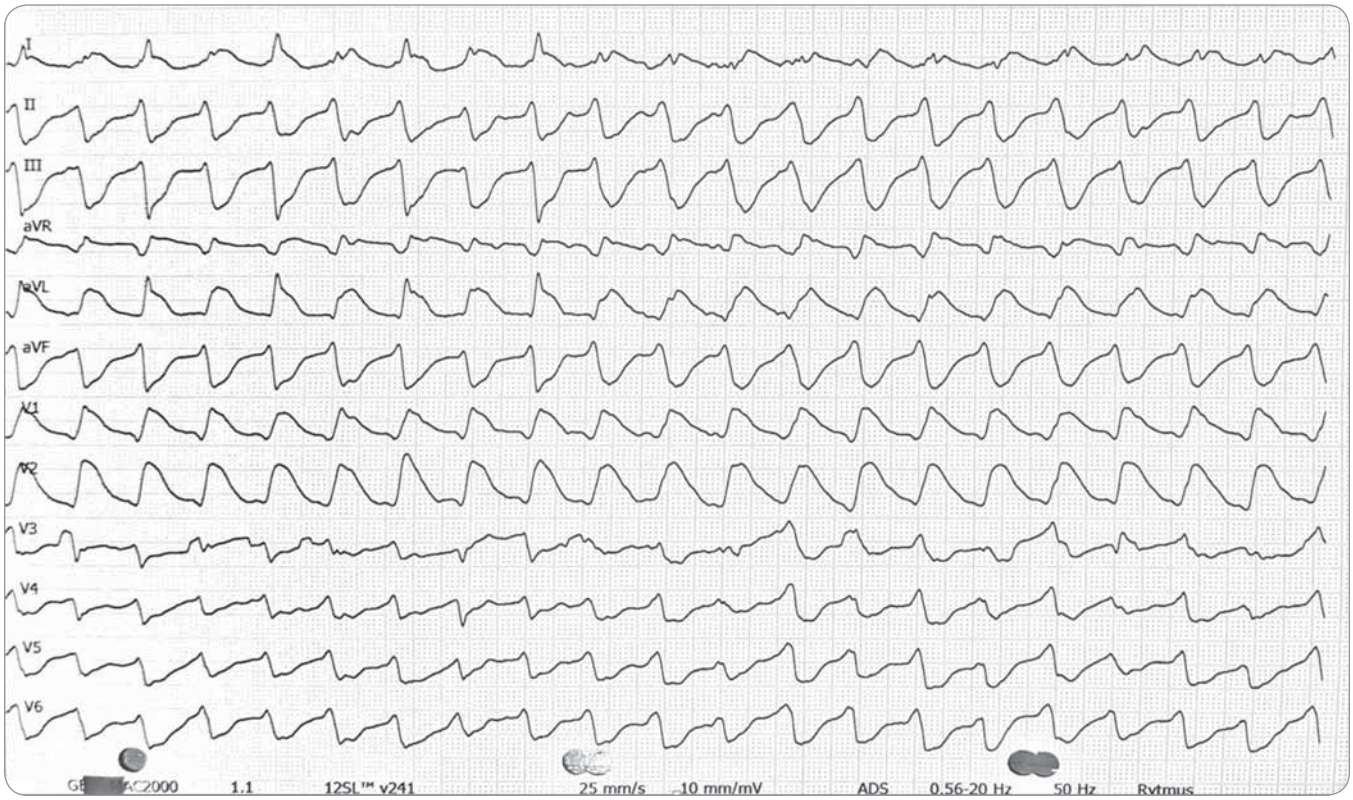


Fig. 9. Progressive ventricular arrhythmia.

as myocarditis, rhythm disorders (atrioventricular blocks, atrial and ventricular arrhythmias), myocardial infarction, pericardial disease, left ventricular dysfunction, dilated cardiomyopathy, heart failure, cardiogenic shock and sudden cardiac death [15–19]. Based on recently presented findings from a large meta-analysis of randomized clinical trials, ICI related cardiac adverse events are uncommon with occurrence ≤ 4% of patients [20]. Immunotherapy in patients with preexisting conditions for cardiac damage, diabetes mellitus, underlying autoimmune disease and some other factors could increase the risk of cardiotoxicity as well [21]. The risk of ICI-associated cardiotoxicity might be increased also in combination with other cancer treatments [22]. The role of radiation therapy in the development and progression of these cardiovascular events should be also considered [23]. However, according to the largest report of adverse effects of combined treatment with radiotherapy and ICI, there was no higher risk of myocarditis in patients receiving ICI treatment with radiotherapy compared to patients without radiotherapy [24]. The most common cardiac event is ICI-related myocarditis. It has a reported incidence of 0.04–1.14%. Compared with other adverse events, it has a significantly higher associated mortality of 25–50% [25].

The variability in time diagnosis of ICI-related myocarditis after the initiation of ICI is known from a small number of individual case reports. The study by Mahmood et al reported evaluated time of onset of ICI associated myocarditis after initiating of immunotherapy in 35 cases. They observed the median 34 days (interquartile range 21–75 days) to the onset of myocarditis from the start of ICI administration [26]. Another cohort presented by Escudier et al revealed the median 65 days (range 2–454 days) to a diagnosis of cardiotoxicity after stating of ICI. There was an average of three infusions administered before cardiotoxicity developed [27]. Data from the VigiBase (which is World Health Organization's global database of individual case safety reports), that included 33 cases with ICI related myocarditis suggest that 75% of them developed myocarditis in the first 6 weeks of treatment, (median onset 27 days). Almost two thirds of these patients had received only one or two doses of therapy before the onset of myocarditis [16]. Cardiac magnetic resonance (CMR) has become nowadays a cornerstone of the diagnosis of myocarditis and its high sensitivity and specificity is valuable especially in less severe forms and in cases of uncertainty. In our case of rapid onset of fulminant myocarditis, CMR was not performed due to hemodynamic instability of the patient.

In our patient, myocarditis developed on 14th day after first dose of nivolumab. Consistently, with previous data, our case indicates, that nivolumab-induced myocarditis can develop even one dose after its administration. In case presented, patient was pre-treated with neoadjuvant chemotherapy and subsequent adjuvant radioimmunotherapy. While patient had negative medical history for other diseases including cardiovascular or autoimmune, concomitant radiation therapy could increase risk of myocarditis in our case. Previous data suggests that the mechanism associated with the development of myasthenia gravis in patients with thymic epithelial tumor (TET) may be a result of immature, TET derived thymocytes that have escaped self-tolerance and become auto-reactive [28]. ICI therapy further activates T lymphocytes, exacerbating the autoimmune reactivity of the cells and most likely resulting in the increased rates of immune-related adverse events (irAEs) compared to other cancers [29]. However, in the PRIMER trial (see above), only 2 of 15 (13.3%) patients experienced immune-related serious adverse events grade III, including aspartate aminotransferase increase and grade II adrenal insufficiency, both of which were resolved after drug discontinuation [9].

In a phase II study of pembrolizumab, adverse events of any grade were counted. The safety profile of pembrolizumab in this study was notable because of a high percentage of irAEs. Among all patients, nine patients (27.3%) stated grade 3 or 4 irAEs, and eight (24.2%) discontinued pembrolizumab therapy. irAEs were more prevalent in patients with thymoma compared with patients with thymic carcinoma (71.4 vs. 15.4%, respectively). Furthermore, five out of nine patients (four with T and one with TC) experienced multiple autoimmune adverse events simultaneously, which were not frequently observed in other malignancies treated with pembrolizumab. Of note, severe immune-related myocarditis, which is a relatively rare autoimmune syndrome, even in TET, developed in three patients with thymoma, but all have fully recovered with high-dose corticosteroids and intravenous immunoglobulin [11].

The most common adverse events of any grade included dyspnea (11; 33.3%), chest wall pain (10; 30.3%), anorexia (7; 21.2%), and fatigue (7; 21.2%). Five (71.4%) of seven patients with thymoma and four (15.4%) of 26 patients with thymic carcinoma reported grade ≥ 3 immune-related adverse events, involving hepatitis (4; 12.1%), myocarditis (3; 9.1%), myasthenia gravis (2; 6.1%), thyroiditis (1; 3.0%), antineutrophil cytoplasmic antibody–associated rapidly progressive glomerulonephritis (1; 3.0%), colitis (1; 3.0%), and subacute myoclonus (1; 3.0%) [11]. Until now, no myocarditis was described in patients with thymic carcinoma treated with ICI.

ICI-related myocarditis has a reported incidence of 0.04–1.14%, but when compared with irAEs, it has a significantly higher associated mortality of 25–50% [25]. The treatment of ICI-associated myocarditis has largely been based on the use of glucocorticoids. Recommended pulse dose of methylprednisolone at 1 000 mg daily for 3 days was followed by 1 mg/kg daily of either oral or intravenous steroids [26]. The clinical practice guidelines by American Society for Clinical Oncology for irAEs suggest initiation at 1 mg/kg daily of either intravenous or oral steroids [30].

There have been case reports or small case series of successfully treated ICI-related myocarditis with intravenous immunoglobulin, mycophenolate, infliximab, anti–thymocyte globulin, plasmapheresis, alemtuzumab and abatacept. The effectiveness of these agents in ICI-related myocarditis is unclear, and

they are generally reserved for those patients who have an inadequate response to glucocorticoids [25]. In our patient, despite the rapid administration of corticosteroids at an adequate dose of 1 mg/kg on the 3rd day after the onset of symptoms, no clinical improvement occurred. Biventricular heart failure progressed. As infliximab was contraindicated due to heart failure, we decided to initiate dual immunosuppression with mycophenolate. However, no improvement was observed and despite dual immunosuppressive therapy the course of myocarditis was fatal.

Conclusion

Myocarditis is the most serious form of the cardiovascular toxicity of ICI. It is necessary for both the oncologist and the cardiologist to have a high suspicion for the diagnosis of ICI-related cardiotoxicity in patients with nonspecific symptoms even after the first dose of nivolumab. The exact mechanism of nivolumab cardiotoxicity is not fully understood. It remains unclear whether the combination of ICI with previous chemotherapy and radiotherapy could contribute to cardiac damage in our patient. Despite the low incidence of cardiotoxicity of ICI, potentially fatal cardiac adverse events following ICI treatment for cancer should be reported systematically.

Acknowledgment

We thank Dr. Lucia Masarova for helpful discussion.

References

1. Agrawal B. New therapeutic targets for cancer: the interplay between immune and metabolic checkpoints and gut microbiota. Clin Transl Med 2019; 8(1): 23. doi: 10.1186/s40169-019-0241-x.
2. Bayat Mokhtari R, Homayouni TS, Baluch N et al. Combination therapy in combating cancer. Oncotarget 2017; 8(23): 38022–38043. doi: 10.18632/oncotarget.16723.
3. Yeung SJ, Qdaisat A, Chaftari P et al. Diagnosis and management of immune-related adverse effects of immune checkpoint therapy in the emergency department. J Am Coll Emerg Physicians Open 2020; 1(6): 1637–1659. doi: 10.1002/emp2.12209.
4. Hsu HC, Huang EY, Wang CJ et al. Postoperative radiotherapy in thymic carcinoma: treatment results and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52(3): 801–805. doi: 10.1002/emp2.12209.
5. Berghmans T, Durieux V, Holbrechts S et al. Systemic treatments for thymoma and thymic carcinoma: a systematic review. Lung Cancer 2018; 126: 25–31. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.10.018.
6. Luo Y, Li JL, Yang L et al. Chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced thymic squamous cell carcinoma: evaluation of efficacy and toxicity. Thorac Cancer 2016; 7(2): 167–172. doi: 10.1111/1759-7714.12300.
7. Zander T, Aebi S, Rast AC et al. Response to pembrolizumab in a patient with relapsing thymoma. J Thorac Oncol 2016; 11(12): e147–e149. doi: 10.1016/j.jtho.2016.07.018.
8. Yang PC, Guo JC, Hsieh MS et al. Response to nivolumab as salvage therapy in a patient with thymic carcinoma. J Thorac Oncol 2018; 13(3): e36–e39. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.022.
9. Katsuya Y, Horinouchi H, Seto T et al. Single-arm, multicentre, phase II trial of nivolumab for unresectable or recurrent thymic carcinoma: PRIMER study. Eur J Cancer 2019; 113: 78–86. doi: 10.1016/j.ejca.2019.03.012.
10. Giaccone G, Kim C, Thompson J et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol 2018; 19(3): 347–355. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30062-7.
11. Cho J, Kim HS, Mi Ku B et al. Pembrolizumab for patients with refractory or relapsed thymic epithelial tumor: an open-label phase II trial. J Clin Oncol 2019; 37(24): 2162–2170. doi: 10.1200/JCO.2017.77.3184.
12. Zhao C, Rajan A. Immune checkpoint inhibitors for treatment of thymic epithelial tumors: how to maximize benefit and optimize risk? Mediastinum 2019; 3: 35. doi: 10.21037/med.2019.08.02.
13. Rajan A, Heery CR, Thomas A et al. Efficacy and tolerability of anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody (Avelumab) treatment in advanced thymoma. J Immunother Cancer 2019; 7(1): 269. doi: 10.1186/s40425-019-0723-9.
14. Choi J, Lee SY. Clinical characteristics and treatment of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. Immune Netw 2020; 20(1): e9. doi: 10.4110/in.2020.20.e9.
15. 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): 2367–2372. doi: 10.2169/internalmedicine.2596-18.
16. 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.
17. Chen Q, Huang DS, Zhang LW et al. Fatal myocarditis and rhabdomyolysis induced by nivolumab during the treatment of type B3 thymoma. Clin Toxicol (Phila) 2018; 56(7): 667–671. doi: 10.1080/15563650.2017.1401079.
18. 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.
19. Frigeri M, Meyer P, Banfi C et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a new challenge for cardiologists. Can J Cardiol 2018; 34(1): 92e1–92e3. doi: 10.1016/j.cjca.2017.09.025.
20. Agostinetto E, Eiger D, Lambertini M et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. Eur J Cancer 2021; 148: 76–91. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.043.
21. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. N Engl J Med 2018; 378(2): 158–168. doi: 10.1056/NEJMra1703481.
22. Muller OJ, Spehlmann ME, Frey N. Cardio-toxicity of checkpoint inhibitors. J Thorac Dis 2018; 10 (Suppl 35): S4400–S4404. doi: 10.21037/jtd.2018.12.78.
23. Ball S, Ghosh RK, Wongsaengsak S et al. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2019; 74(13): 1714–1727. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.079.
24. Anscher MS, Arora S, Weinstock C et al. Impact of radiotherapy on risk of adverse events in patients receiving immunotherapy: a U.S. food and drug administration pooled analysis. J Clin Oncol 2020; 38(Suppl 15): 3018–3018. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3018.
25. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment. J Am Heart Assoc 2020; 9(2): e013757. doi: 10.1161/JAHA.119.013757.
26. 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.
27. Escudier 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.
28. Shelly S, Agmon-Levin N, Altman A et al. Thymoma and autoimmunity. Cell Mol Immunol 2011; 8(3): 199–202. doi: 10.1038/cmi.2010.74.
29. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. Neurology 2017; 89(11): 1127–1134. doi: 10.1212/WNL.0000000000004359.
30. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018; 36(17): 1714–1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385.

For Fig. 1 and 2, see the online version of the article at https://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/.

BRAFTOVI v kombinaci s přípravkem MEKTOVI je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací *BRAF* V600. [1,2]

THE POWER TO GO BEYOND

FÁZE III.

BRAFTOVI+MEKTOVI vs Vemurafenib
mPFS 14,9 měs. vs 7,3 měs. (HR=0,54 [95% CI=0,41-0,71], p<0,001),
mOS 33,6 měs. vs 16,9 měs. (HR=0,61 [95% CI=0,47-0,79], p<0,0001)
s příznivým bezpečnostním profilem [1-4]

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU BRAFTOVI 50 mg tvrdé tobolky, **BRAFTOVI 75 mg** tvrdé tobolky

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku (dále jen SPC), bod 4.8.

SLOŽENÍ: Každá tvrdá tobolka obsahuje 50 mg, resp. 75 mg enkorafenibu. **INDIKACE:** Enkorafenib v kombinaci s binimetinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF (viz SPC body 4.4 a 5.1). V kombinaci s cetuximabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC) s mutací V600E genu BRAF, kteří již dříve podstoupili systémovou léčbu (viz SPC body 4.4 a 5.1). **DÁVKOVÁNÍ:** Melanom: Doporučená dávka enkorafenibu je 450 mg (šest 75 mg tobolek) jednou denně v kombinaci s binimetinibem. Kolorektální karcinom: Doporučená dávka enkorafenibu je 300 mg (čtyři 75mg tobolky) jednou denně, v kombinaci s cetuximabem. Úprava dávkování u obou indikací je popsána v SPC. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC, bod 6.1). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Enkorafenib se má podávat v kombinaci s binimetinibem (u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF) nebo v kombinaci s cetuximabem (u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutací V600E genu BRAF). Další údaje týkající se upozornění a opatření pro léčbu binimetinibem nebo cetuximabem viz bod 4.4 SPC binimetinibu nebo cetuximabu. **INTERAKCE:** Enkorafenib je primárně metabolizován CYP3A4. Během léčby enkorafenibem je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných inhibitorů CYP3A. Pokud je souběžné podávání nezbytné, má se pečlivě monitorovat bezpečnost pacientů. Při současném podávání středně silných inhibitorů CYP3A s enkorafenibem je třeba postupovat s opatrností. Podrobněji v SPC, bod 4.5. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** uvádíme velmi časté, které se objevily v monoterapii, kombinaci s binimetinibem a v kombinaci s cetuximabem: kožní papilom, melanocytární névus, anemie, snížení chuti k jídlu, insomnie, bolest hlavy, periferní neuropatie, dysgeuzie, závratě, poruchy vidění, RPED, hemoragie, hypertenze, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, průjem, PPES, hyperkeratóza, vyrážka, suchá kůže, pruritus, alopecie, erytém, hyperpigmentace kůže, akneiformní dermatitida, artralgie, myalgie, myopatie, bolest končetin, bolest zad, únava, pyrexie, periferní edém, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, GGT a aminotransferáz. Podrobněji viz SPC, bod 4.8. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu k ochraně před vlhkostí. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Médicament, Boulogne-Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** Braftovi 50 mg tvrdé tobolky: EU/1/18/1314/001 (*28x1 tvrdých tobolek); EU/1/18/1314/003 (*112x1 tvrdých tobolek); Braftovi 75 mg tvrdé tobolky: EU/1/18/1314/002 (*42x1 tvrdých tobolek), EU/1/18/1314/004 (*168x1 tvrdých tobolek). Všechna balení nemusí být na trhu. **DATUM REVIZE TEXTU:** 08/2021. Seznamte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky www.ema.europa.eu nebo na adrese: Pierre Fabre Medicament s.r.o., Prosecká 851/64, 19000 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com. **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Léčivý přípravek je u indikovaných pacientů s malignim melanomem a kolorektálním karcinomem hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU MEKTOVI 15 mg potahované tablety

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku (dále jen SPC), bod 4.8.

SLOŽENÍ: Jedna potahovaná tableta obsahuje binimetinibum 15 mg. Pomocná látka se známým účinkem: laktóza. **INDIKACE:** V kombinaci s enkorafenibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF. **DÁVKOVÁNÍ V KOMBINACI S ENKORAFENIBEM:** Doporučená dávka binimetinibu je 45 mg (tři 15 mg tablety) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 90 mg, s přibližně 12 hodinovým odstupem. Úprava dávky je popsána v SPC. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC, bod 6.1). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Binimetinib se má podávat v kombinaci s enkorafenibem. Další údaje týkající se upozornění a opatření pro léčbu enkorafenibem viz bod 4.4 SPC enkorafenibu. **INTERAKCE:** Induktory enzymů CYP1A2 a induktory transportu přes Pgp (jako je třezalka tečkovaná nebo fenytoin) mohou snižovat expozici binimetinibu, což může vést k poklesu jeho účinnosti. Binimetinib je potenciálním induktorem CYP1A2 a při jeho současném podávání se senzitivními substráty (jako je duloxetin nebo theofylin) je zapotřebí postupovat s opatrností. Podrobněji v SPC, bod 4.5. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Uvádíme velmi časté: anemie, periferní neuropatie, závrať, bolest hlavy, poruchy vidění, RPED, hemoragie, hypertenze, bolest břicha, průjem, zvracení, nauzea, zácpa, hyperkeratóza, vyrážka, suchá kůže, pruritus, alopecie, artralgie, myalgie, bolest zad, bolest končetin, pyrexie, periferní edém, únava, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, aminotransferáz a GGT. Podrobněji viz SPC, bod 4.8. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Médicament, Boulogne-Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/18/1315/001 (84 potahovaných tablet), EU/1/18/1315/002 (168 potahovaných tablet). **DATUM REVIZE TEXTU:** 08/2021. Seznamte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky www.ema.europa.eu nebo na adrese: Pierre Fabre Medicament s.r.o., Prosecká 851/64, 19000 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com. **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Léčivý přípravek je hrazen indikovaným pacientům z prostředků Veřejného zdravotního pojištění.

Reference:
1. BRAFTOVI, SPC, kap. 5.1 2. MEKTOVI SPC, kap. 5.1. 3. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma: a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, March 21, 2018. doi:10.1016/S1470-2045 (18)30142-6. 4. Dummer R,: Abstract #9504. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or enco in BRAF-mutant melanoma, June 4, 2018. Gogas H: Abstract #9567 Adverse events of special interest in the phase 3 COLUMBUS study, June 4, 2018.

CZ-PFO-10/2021-BINEN-095

Pierre Fabre Médicament

© 2020 Pierre Fabre, all rights reserved. BRAFTOVI® and MEKTOVI® are the trademarks of Array BioPharma Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.

BRAFTOVI (encorafenib) capsules + MEKTOVI (binimetinib) tablets

Aktuality z odborného tisku

Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer

Cortes J, Rugo HS, Cescon DW et al.
N Engl J Med 2022; 387(3): 217–226. doi: 10.1056/NEJMoa2202809.

Triple-negativní karcinom prsu je jedním z nejagresivnějších solidních nádorů. Medián přežití pacientek s metastatickým onemocněním je jen něco málo přes 1 rok, proto se hledají nové léčebné možnosti vč. imunoterapie. V této studii fáze III bylo hodnoceno přidání pembrolizumabu k chemoterapii u pacientek s pokročilým triple-negativním karcinomem prsu, jejichž tumory exprimovaly PD-L1 (hodnoceno na základě kombinovaného pozitivního skóre). Pacientky byly randomizovány do ramene s chemoterapií (nab-paklitaxel, paklitaxel nebo gemcitabin – karboplatina) nebo s kombinací chemoterapie a pembrolizumabu (200 mg každé 3 týdny). Primárními cíli byly přežití bez progrese a celkové přežití u pacientek, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s CPS 10 nebo více, dále u pacientek, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s CPS 1 nebo více a v „intent-to-treat" populaci. Randomizaci podstoupilo celkem 847 pacientek, z nichž 566 bylo zařazeno do skupiny s pembrolizumabem a chemoterapií a 281 do skupiny s placebem a chemoterapií. Střední doba sledování byla 44,1 měsíce. V podskupině CPS-10 byl medián celkového přežití ve skupině s pembrolizumabem a chemoterapií 23,0 měsíce a ve skupině s placebem a chemoterapií 16,1 měsíce (poměr rizika úmrtí (HR) 0,73; 95 % interval spolehlivosti (CI) 0,55–0,95; p = 0,0185); v podskupině CPS-1 byl medián celkového přežití 17,6 a 16,0 měsíce (HR 0,86; 95 % CI 0,72–1,04; p = 0,1125). Nežádoucí příhody stupně 3, 4 nebo 5, které souvisely s léčbou, se vyskytly u 68,1 % pacientek ve skupině s pembrolizumabem a u 66,9 % ve skupině s placebem a chemoterapií, vč. úmrtí u 0,4 % pacientek ve skupině s pembrolizumabem a žádného úmrtí ve skupině s placebem a chemoterapií. Studie tedy prokázala, že přidání pembrolizumabu k chemoterapii u pacientek s PD-L1 s CPS 10 nebo více vedlo k statisticky i klinicky významně prodloužení celkového přežití. Toto přežití se blíží k milníku 2 let, a přitom bez zásadního zvýšení toxicity terapie.

Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study

Rumgay H, Shield K, Charvat H et al.
Lancet Oncol 2021; 22(8): 1071–1080. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00279-5.

Užívání alkoholu je kauzálně spojeno s mnoha druhy nádorů. V této studii autoři předkládají globální, regionální a národní odhady výskytu nádorů způsobených alkoholem v roce 2020. V této populační studii byly vypočítány populační atribuční frakce (PAF) pomocí teoretické minimální rizikové expozice celoživotní abstinence a odhadů spotřeby alkoholu z roku 2010 podle Globálního informačního systému o alkoholu a zdraví (za předpokladu 10letého období latence mezi konzumací alkoholu a diagnózou rakoviny), zkombinovány s odpovídajícími odhady relativního rizika ze systematických literárních přehledů v rámci projektu WCRF Continuous Update Project a nakonec aplikovány na údaje o incidenci rakoviny z GLOBOCAN 2020 s cílem odhadnout počet nových případů rakoviny souvisejících s konzumací alkoholu. Hodnocen byl také vliv mírného (< 20 g denně), rizikového (20–60 g denně) a těžkého (> 60 g denně) pití na celkovou zátěž rakovinou způsobenou alkoholem a také vliv každých 10 g za den (až do maxima 150 g). Byly odhadnuty 95% intervaly nejistoty (UI), a sice pomocí přístupu podobného metodě Monte Carlo. Celosvětově se odhaduje, že 741 300 (95 % UI 558 500–951 200) neboli 4,1 % (3,1–5,3) všech nových případů rakoviny v roce 2020 lze připsat konzumaci alkoholu. Z celkového počtu nádorů způsobených alkoholem připadlo na muže 568 700 případů (76,7 %; 95 % UI 422 500–731 100) a nejvíce případů tvořily nádory jícnu (189 700), jater (154 700) a prsu (98 300). PAF byly nejnižší v severní Africe (0,3 % (95 % UI 0,1–3,3)) a západní Asii (0,7 % (0,5–1,2)) a nejvyšší ve východní Asii (5,7 % (3,6–7,9)) a střední a východní Evropě (5,6 % (4,6–6,6)). Největší množství nádorů způsobených alkoholem bylo důsledkem nadměrného pití (346 400 (46,7 %; 95% UI 227 900–489 400) případů) a rizikového pití (291 800 (39,4 %; 227 700–333 100) případů), zatímco mírné pití přispělo k 103 100 (13,9 %; 82 600–207 200) případů a pití do 10 g denně přispělo k 41 300 (13,9%; 35 400–145 800) případům. Ačkoliv vliv alkoholu na vznik nádorů není tak dramatický jako vliv kouření tabáku, přesto je konzumace alkoholu spojená s velmi významným počtem nádorů. Tato studie zdůrazňuje potřebu účinných opatření a intervencí pro zvýšení povědomí o rizicích nádorů spojených s užíváním alkoholu a pro snížení celkové spotřeby alkoholu.

Imunoterapie prokazující celkové přežití v nastavení první linie pro lokálně pokročilý nebo metastazující uroteliální karcinom (UC) jako udržovací léčba[1]

PROKÁZANÁ OS DATA[1]

Kombinace BAVENCIO + BSC prokázala signifikantní celkové přežití (OS) ve studii fáze III u pacientů, jejichž onemocnění neprogredovalo při chemoterapii obsahující platinu[1]

22,1 MĚSÍCE	vs	14,6 MĚSÍCE
mOS BAVENCIO + BSC[1] (n=350)		mOS Samotná BSC[1] (n=350)

Poměr rizik (HR): 0,70 (95% CI: 0,56–0,86); oboustranná hodnota *p* = 0,0008

Úhrada z veřejného zdravotního pojištění od 1. 11. 2021[2]

BAVENCIO® ▼
avelumab 20 mg/ml
Infuzní koncentrát

BSC = nejlepší podpůrná péče; mOS = medián celkového přežití; UC = uroteliální karcinom.

Zkrácená informace o přípravku BAVENCIO® (avelumabum)

Název přípravku a složení: BAVENCIO 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. Jeden ml koncentrátu obsahuje avelumabum 20 mg. Jedna injekční lahvička s 10 ml roztoku obsahuje avelumabum 200 mg; a další pomocné látky. **Indikace:** Přípravek BAVENCIO je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastatickým karcinomem z Merkelových buněk (MCC). Přípravek Bavencio je indikován v monoterapii k udržovací léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UC), kteří jsou bez progrese po chemoterapii na bázi platiny. Přípravek BAVENCIO je v kombinaci s axitinibem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem (renal cell carcinoma, RCC). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku BAVENCIO v monoterapii je 800 mg podávaných intravenózně v průběhu 60 minut každé 2 týdny. Přípravek BAVENCIO se má podávat podle doporučeného plánu až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Doporučená dávka přípravku BAVENCIO v kombinaci s axitinibem je 800 mg podávaných intravenózně v průběhu 60 minut každé 2 týdny a dávka axitinibu 5 mg užívaná perorálně dvakrát denně (v rozmezí 12 hodin) s jídlem nebo bez jídla až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti musí být před prvními 4 infuzemi přípravku BAVENCIO premedikováni pomocí antihistaminika a paracetamolu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly anemie (6,0 %), dyspnoe (3,9 %) a bolest břicha (3,0 %). Závažnými nežádoucími účinky byly nežádoucí reakce související s imunitou a reakce spojené s infuzí. Více informací v úplné verzi SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Pečlivě sledovat reakce spojené s infuzí a nežádoucí účinky související s imunitou. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají být informovány, že při podávání avelumabu nemají otěhotnět a mají používat účinnou antikoncepci během léčby avelumabem a nejméně 1 měsíc po poslední dávce avelumabu. Podávání avelumabu v těhotenství se nedoporučuje, pokud klinický stav ženy léčbu avelumabem nevyžaduje. Kojícím ženám by mělo být doporučeno, aby nekojily během léčby a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce v důsledku možných závažných nežádoucích účinků na kojené novorozence. **Interakce:** Nejsou očekávány. Uchovávání: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po otevření naředěn a okamžitě podán v infuzi. **Velikost balení:** 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce (sklo třídy I) s halobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odnímatelným plastovým víčkem. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku. **Registrační číslo:** EU/1/17/1214/001. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 09/2022. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění s omezením. S úhradou přípravku v konkrétní indikaci se seznamte na 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. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. SPC.

Před předepsáním léčivého přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, které obdržíte na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

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

CZ-AVEBL-00090

Reference: 1. BAVENCIO® (avelumab) SPC. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno 18. 10. 2022. **2.** SÚKL. Dostupné na: https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222464&tab=prices. Navštíveno 18. 10. 2022.

MERCK Pfizer

Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial

Subbiah V, Wolf J, Konda B et al.
Lancet Oncol 2022; 23(10): 1261–1273. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1.

V éře precizní onkologie přibývá indikací, které jsou tumor agnostické, tzn. že indikace vychází z přítomnosti jistého biomarkeru bez ohledu na histologický typ tumoru. Poslední indikací tohoto druhu je selperkatinib pro léčbu pokročilých tumorů s *RET* fúzí, a to na základě výsledků studie LIBRETTO-001. Tato studie hodnotila účinnost a bezpečnost selperkatinibu u pacientů s různými typy nádorů s *RET* fúzí (kromě nádoru plic a štítné žlázy). Jedná se o otevřenou studii fáze I/II typu basket trial, která probíhala v 89 centrech 16 zemí. Selperkatinib byl podáván perorálně v kontinuálním 28denním cyklu. Pacienti zařazení do fáze I s eskalací dávky dostávali buď 20 mg 1× denně nebo 20–240 mg 2× denně; doporučená dávka pro fázi II byla 160 mg 2× denně. Primárním cílovým parametrem byla míra objektivní odpovědi. Bylo zařazeno 45 pacientů, u 41 z nich byla hodnocena účinnost, míra objektivní odpovědi dosáhla 43,9 % (95% CI 28,5–60,3; 18 pacientů). Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo vyššího stupně souvisejícími s léčbou byla hypertenze (10 (22 %) pacientů), zvýšená alaninaminotransferáza (7 (16 %) pacientů) a zvýšená aspartátaminotransferáza (6 (13 %) pacientů). Závažné nežádoucí účinky související s léčbou se vyskytly u 18 (40 %) pacientů. V souvislosti s léčbou nedošlo k žádnému úmrtí. Selperkatinib tedy prokázal klinicky významnou aktivitu ve skupině pacientů s různými nádory s *RET* fúzí, přičemž bezpečnostní profil je podobný jako u jiných indikací. Pro určení pacientů, kteří budou mít z terapie selperkatinibem prospěch, bude klíčové komplexní genomické testování zahrnující fúzi *RET*.

Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer

Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD et al.
Ann Oncol 2022; S0923-7534(22)04165-5. [In press]. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.159.

Terapie olaparibem je doporučovaná u pacientek s metastatickým karcinomem prsu s germinální mutaci *BRCA1/2* a studie OlympiA prokázala zlepšení přežití bez nemoci i u časného karcinomu prsu. Nový update studie OlympiA potvrdil i zlepšení celkového přežití. Tato randomizovaná, dvojitě zaslepená studie porovnávala jednoroční podání perorálního inhibitoru poly(adenosindifosfát-ribóza)polymerázy, olaparibu, s placebem jako adjuvantní terapii u pacientů s patogenními nebo pravděpodobnými patogenními germinálními variantami *BRCA1* nebo *BRCA2* (*gBRCA1/2pv*) a vysoce rizikového časného HER2 negativního karcinomu prsu. Bylo zařazeno 1 836 pacientek po (neo)adjuvantní chemoterapii, operaci a radiační terapii, pokud byly tyto léčebné modality indikovány. S mediánem sledování 3,5 roku prokázala druhá interim analýza významné zlepšení celkového přežití (overall survival – OS) ve skupině s olaparibem ve srovnání se skupinou s placebem (HR 0,68; 98,5% CI 0,47–0,97; p = 0,009). Čtyřleté OS bylo 89,8 % ve skupině s olaparibem a 86,4 % ve skupině s placebem (Δ 3,4 %; 95% CI 0,1–6,8 %). Čtyřleté přežití bez známek invazivního onemocnění (invasive disease free survival – IDFS) pro skupinu s olaparibem vs. pro skupinu s placebem bylo 82,7 vs. 75,4 % (Δ 7,3 %; 95% CI 3,0–11,5 %) a 4leté přežití bez známek vzdálených metastáz (distant disease free survival – DDFS) bylo 86,5 vs. 79,1 % (Δ 7,4 %; 95 % CI 3,6–11,3 %). Analýzy podskupin z hlediska OS, IDFS a DDFS prokázaly výhody napříč hlavními podskupinami. Nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály, vč. žádných nových případů akutní myeloidní leukemie nebo myelodysplastického syndromu. Tato studie prokázala snížení rizika úmrtí o 32 % u selektované skupiny pacientek. Testování *BRCA* by se proto mělo stát standardem u pacientek s časným karcinomem prsu (minimálně u podskupin s vyšším možným záchytem) a tyto pacientky by měly absolvovat adjuvantní terapii olaparibem.

Články vybral a komentoval
MUDr. Peter Grell, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

První **perorální** inhibitor proteasomu[1]

NINLARO®
ixazomib capsules

Více než **dvojnásobná doba do progrese** (PFS) pro pacienty s RRMM a rizikovým cytogenetickým profilem.[2*]

* Triplet NINLARO + lenalidomid/dexamethason prodloužil medián PFS ve srovnání s režimem placebo + lenalidomid/dexamethason u všech pacientů, včetně pacientů s HRCG a ve druhém a dalším relapsu.[3]

Více času bez progrese.* Více ze života.

NINLARO 2,3 mg, 3 mg, 4 mg - Zkrácené informace o léčivém přípravku

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

Název: NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky, NINLARO 3 mg tvrdé tobolky, NINLARO 4 mg tvrdé tobolky. **Složení:** NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 2,3 mg (jako ixazomibi citras 3,3 mg), NINLARO 3 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 3 mg (jako ixazomibi citras 4,3 mg), NINLARO 4 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 4 mg (jako ixazomibi citras 5,7 mg). **Indikace:** Přípravek NINLARO v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem je indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka ixazomibu je 4 mg, podávaná perorálně jednou týdně 1., 8. a 15. den 28denního léčebného cyklu. Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg, podávaná perorálně denně od 1. do 21. dne 28denního léčebného cyklu. Doporučená počáteční dávka dexamethasonu je 40 mg, podávaná 1., 8., 15. a 22. den 28denního léčebného cyklu. Před zahájením nového cyklu léčby má být absolutní počet neutrofilů ≥ 1 000/mm^3, počet trombocytů má být ≥ 75 000/mm^3 a nehematologické toxicity se obvykle mají vrátit na hodnoty, jaké měl pacient při zahájení léčby, nebo na hodnotu ≤ stupeň 1. Léčba má pokračovat až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. *Zpoždění nebo vynechání dávky:* V případě, že dojde ke zpoždění nebo vynechání dávky ixazomibu, má se tato dávka užít jen tehdy, pokud je časový odstup od následující plánované dávky ≥ 72 hodin. Nemá se užívat dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka. Pokud pacient po užití dávky zvrací, nemá se dávka opakovat, ale má se pokračovat v užívání v době další plánované dávky. *Úprava dávkování:* Při výskytu středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater, těžké poruchy funkce ledvin nebo terminálního stadia onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícího dialýzu je doporučena snížená dávka 3 mg. V případě překrývajících se toxicit, jako jsou trombocytopenie, neutropenie a vyrážka, se u ixazomibu a lenalidomidu doporučuje postup střídavé úpravy dávky. U těchto toxicit je prvním krokem při úpravě dávky vysazení/snížení dávky lenalidomidu. Postup při snižování dávky u těchto toxicit naleznete v SmPC lenalidomidu. Postup při snižování dávky ixazomibu je uveden v tabulce 1 a pokyny pro úpravu dávky jsou uvedeny v tabulce 2 v SmPC. *Souběžně podávané léčivé přípravky:* U pacientů léčených ixazomibem je třeba zvážit antivirovou profylaxi ke snížení rizika reaktivace herpes zoster. U pacientů léčených ixazomibem v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem se doporučuje tromboprofylaxe, která má vycházet z vyhodnocení rizik a klinického stavu pacienta. *Starší pacienti:* U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávky ixazomibu. *Porucha funkce jater:* U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky ixazomibu. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížená dávka 3 mg. *Porucha funkce ledvin:* U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná úprava dávky ixazomibu. Snížená dávka 3 mg se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícím dialýzu. Ixazomib není dialyzovatelný. *Způsob podání:* Ixazomib je určen k perorálnímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:*** Vzhledem k tomu, že se ixazomib podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, je třeba si přečíst další zvláštní upozornění a opatření pro použití v SmPC těchto léčivých přípravků. Při léčbě ixazomibem byla hlášena trombocytopenie, přičemž k největšímu poklesu počtu trombocytů došlo obvykle mezi 14.-21. dnem každého 28denního cyklu a k obnovení výchozích hodnot došlo před zahájením dalšího cyklu. V případě závažných příznaků gastrointestinální toxicity (stupeň 3-4) se má provést úprava dávky a doporučuje se sledovat hladinu draslíku v séru. U pacienta má být sledován případný výskyt příznaků periferní neuropatie. Pacienti s nově vzniklou nebo zhoršující se periferní neuropatií mohou vyžadovat úpravu dávky. Při léčbě ixazomibem byl hlášen výskyt periferního otoku. Při léčbě ixazomibem byla hlášena vyrážka. Při léčbě ixazomibem byl hlášen také Stevensův Johnsonův syndrom. Vyskytne li se Stevensův Johnsonův syndrom, ixazomib vysaďte. U pacientů, kteří dostávali ixazomib, byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury. Při léčbě ixazomibem byla méně často hlášena poškození jater vyvolaná lékem. Jaterní enzymy mají být pravidelně sledovány a dávka má být upravena pro příznaky stupně 3 nebo 4. Ženy léčené ixazomibem se mají vyhnout otěhotnění. U pacientů užívajících ixazomib se vyskytl syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES). U pacientů, u kterých se PRES vyskytl, ixazomib vysaďte. Silné induktory mohou snižovat účinnost ixazomibu, a proto je třeba se vyhnout souběžnému podávání silných induktorů CYP3A, jako jsou např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin a třezalka tečkovaná. **Lékové interakce:** *Inhibitory CYP:* Souběžné podávání ixazomibu a klarithromycinu (silný inhibitor CYP3A) nebo souběžné podávání ixazomibu se silnými inhibitory CYP1A2 nevedlo ke klinicky významné změně v systémové expozici ixazomibu. *Induktory CYP:* Souběžné podávání ixazomibu s rifampicinem vedlo ke snížení hodnoty Cmax ixazomibu o 54 % a hodnoty AUC o 74 %. Proto se současné podávání silných induktorů CYP3A s ixazomibem nedoporučuje. *Účinek ixazomibu na jiné léčivé přípravky:* Nepředpokládá se, že u ixazomibu dochází prostřednictvím inhibice nebo indukce CYP k interakci s jinými léčivy. *Transportní interakce:* Nepředpokládá se, že u ixazomibu dochází k transportní interakci s jinými léčivy. *Perorální kontraceptiva:* Pokud se ixazomib podává společně s dexamethasonem (slabý až střední induktor CYP3A4 i jiných enzymů a transportérů), je třeba vzít v úvahu riziko snížené účinnosti perorálních kontraceptiv. Ženy, které používají hormonální antikoncepci, mají navíc používat i některou z metod bariérové antikoncepce. **Nežádoucí účinky:** Ixazomib se podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, proto další nežádoucí účinky naleznete v SmPC těchto léčivých přípravků. Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, bronchitida, trombocytopenie, neutropenie, periferní neuropatie, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, bolest zad, periferní edém. Časté: Herpes zoster. Ostatní nežádoucí účinky - viz úplné znění SmPC. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Ixazomib je cytotoxický. Tobolku vyjměte až těsně před užitím. Tobolky se nesmějí otvírat ani drtit. Je třeba zamezit přímému kontaktu s obsahem tobolky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1094/001, EU/1/16/1094/002, EU/1/16/1094/003. **Datum poslední revize:** 2. 12. 2021.

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

Ixazomib je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali jednu až tři předchozí linie léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

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

Design studie TOURMALINE-MM1: mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie superiority fáze 3 u pacientů s RRMM, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu. Randomizováno celkem 722 pacientů v poměru 1:1 k užívání buď kombinace ixazomib, lenalidomid a dexamethason (n = 360), nebo kombinace placebo, lenalidomid a dexamethason (n = 362) až do progrese onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity. Pacientům byl podáván ixazomib 4 mg nebo placebo 1., 8. a 15. den plus lenalidomid (25 mg) 1. až 21. den a dexamethason (40 mg) 1., 8., 15. a 22. den 28denního cyklu. Primárním cílovým parametrem byla PFS.[3]

Reference: 1. Databáze přípravků www.sukl.cz. **2.** Avet-Loiseau et al, Blood 2017 130:2610-2618. **3.** SPC přípravku Ninlaro.

RRMM - relabovaný / refrakterní mnohočetný myelom; HRCG - vysoce riziková cytogenetika.

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Škrétova 490/12, 120 00 Praha 2-Vinohrady, Česká republika
telefon: +420 234 722 722 | e-mail: info-cz@takeda.com | www.takeda.cz

C-APROM/CZ/NINL/0022
Datum přípravy: 2/2022

Takeda ONCOLOGY

Souhra klinické onkologie, radiační onkologie a chirurgie v léčbě pacientů s nádory GIT

Panelová diskuze spojená s prezentací tří kazuistik pořádaná 13. října s podporou společnosti Servier ukázala, že i pacienti s agresivními nádory gastrointestinálního traktu, u kterých jsou rychle vyčerpány možnosti časných linií léčby, mají šanci profitovat z další terapie. Ta jim může někdy dokonce nabídnout více než všechny předchozí linie.

KAZUISTIKA 1

Trifluridin/tipiracil s konkomitantní radioterapií ve 3. linii léčby CRC

MUDr. Stanislav Batko z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, Praha, prezentoval případ mladého muže ve věku 35 let, až dosud zdravého a bez významné rodinné anamnézy. V srpnu 2018 mu byl diagnostikován karcinom rekta – adenokarcinom grade 2, cT3N0M0 s postižením mezorektální fascie (negativní prognostický faktor), s mutací KRAS, mikrosatelitově stabilní. *„Nebyl tedy důvod předpokládat, že by právě tento případ neměl mít dobrý konec,“* konstatoval MUDr. Batko.

Pacient absolvoval standardní neoadjuvantní chemoradioterapii následovanou v prosinci 2018 nízkou přední resekcí rekta. *„Vyšlo najevo, že k výrazné regresi onemocnění nedošlo, ale 12 z 12 lymfatických uzlin bylo negativních, nebyl proto důvod ztrácet optimizmus,“ u*vedl MUDr. Batko.

V lednu 2019 se v levé plíci objevilo 7mm solitární ložisko, pro které byla v únoru 2019 provedena klínovitá resekce dolního laloku levé plíce. Histologicky byla potvrzena metastáza CRC.

Od března do července 2019 pacient podstoupil 1. linii léčby režimem FOLFOX, která však nebyla dobře snášena a po 7 cyklech byla ukončena pro hematotoxicitu (a také proto, že pacient nechtěl dále pokračovat).

V únoru 2020, tedy půl roku po ukončení chemoterapie, se objevilo nové ložisko v nadledvině, po adrenalektomii v květnu 2020 byla histologicky potvrzena metastáza CRC. V červenci 2020 navíc přibyla dvě ložiska v levé plíci.

„Protože šlo o oligometastatické onemocnění, snažili jsme se být co nejradikálnější,“ poznamenal MUDr. Batko s tím, že v srpnu 2020 byla zahájena indukční chemoterapie režimem FOLFIRI plus bevacizumabem. Léčba byla i tentokrát špatně snášena, byla komplikována průjmy s nutností redukce a vynechání bolusu. I tak pacient vydržel jen čtyři cykly. V říjnu 2020 byla provedena thorakotomie, perioperačně bez průkazu metastatického postižení.

V březnu 2021 byly hned na prvním pooperačním CT zachyceny změny se suspekcí na metastázy, ale nebylo je možné dobře odlišit od pooperačních změn. V červenci 2021 následoval nález vícečetných ložisek v plicích a žebrech.

„Takže to, co se zprvu jevilo jako příběh s předpokládaným šťastným koncem, se za pouhého 2,5 roku vyvinulo úplně jinak – provedli jsme za tu dobu čtyři chirurgické zákroky, vyčerpali jsme dvě linie systémové i cílené léčby, obě špatně tolerované, a dostali jsme se velmi rychle ke konci svých možností,“ zrekapituloval MUDr. Batko.

Od srpna 2021 byl pacient nasazen na 3. linii léčby kombinací trifluridinu (antineoplastického analoga nukleosidů založeného na thymidinu) a tipiracilu (inhibitoru thymidin-fosforylázy), která byla zprvu opět komplikována hematotoxicitou, ale po podávání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů byl pacient schopen pokračovat již bez výraznějších hematologických problémů.

V lednu 2022 byla při restagingu konstatována stabilizace onemocnění, nicméně byl laboratorně potvrzen mírný vzestup onkomarkerů, pacient sám udával mírnou progresi bolesti a v hrudní stěně byly hmatné rezistence.

„Tím jsme narazili na limity současných léčebných metod, rozhodli jsme proto pro ozáření všech ložisek v plicích a žebrech. S tím, že trifluridin/tipiracil nebudeme periprocedurálně vysazovat, protože už, upřímně řečeno, nebylo moc co ztratit,“ vysvětlil MUDr. Batko. V únoru 2022 pacient obdržel 15 frakcí po 3 Gy – příjemným překvapením byla dobrá tolerance léčby pouze s mírnou únavou a hematologicky jen s mírným poklesem trombocytů. Léčba trifluridinem/tipiracilem úspěšně pokračovala, onkomarkery klesaly a pacient i nadále léčbu toleroval, mohla mu být i vysazena analgetika. Na PET/CT v květnu 2022 (po 3 měsících od ozáření) byla výrazná parciální regrese ve všech ozářených ložiscích.

První příjemné překvapení za celou dobu dosavadní léčby bylo bohužel po týdnu pokaženo oligoprogresí s kulovitým ložiskem v oblasti mozečku. *„Rozhodli jsme se být opět radikální, do týdne byla v pražské ÚVN provedena resekce a o měsíc později byla poresekční dutina ozářena přístrojem CyberKnife. Kvůli nejistotě ohledně tolerance medikace jsme tentokrát po dobu radioterapie raději léčbu trifluridinem/tipiracilem vysadili,“* uvedl MUDr. Batko.

Pacient se cítil natolik dobře, že se rozhodl opětovné užívání trifluridinu/tipiracilu odložit až po dovolené s rodinou. Komunikace s ním nebyla úplně jednoduchá, nastaly další odklady, v důsledku toho došlo znovu k vzestupu onkomarkerů a na PET/CT všechna ložiska v plicích, která byla ošetřena ozářením, opět zprogredovala. Rechallenge trifluridinem/tipiracilem (mohl být použit, protože k progresi nedošlo při léčbě) byl tedy zahájen až v září 2022 a nyní se čeká se na výsledek.

„Pointa kazuistiky je v tom, že i u pacientů, u nichž bychom to nepředpokládali, se může objevit natolik agresivní onemocnění, že v krátké době dojde k vyčerpání standardních možností 1. a 2. linie léčby,“ shrnul závěrem MUDr. Batko a pokračoval: *„Neznamená to ale, že jsme úplně bezmocní – i takový pacient, který navíc špatně toleroval předchozí léčbu,*

po 14 měsících od prvního podání trifluridinu/tipiracilu stále žije, navíc v dobrém stavu. Třetí linie léčby tomuto pacientovi přinesla vyšší efekt než vše, co mu bylo poskytnuto dříve – a zdá se, že význam kombinace trifluridinu/tipiracilu s radioterapií ve 3. linii může být větší, než se to jevilo v randomizovaných studiích."

S tím v následující diskuzi souhlasil i MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., z Onkologické a radioterapeutické kliniky LF UK a FN Plzeň. Na prezentované kazuistice ocenil nejprve výsledky lokální léčby – té chirurgické (pacient neměl lokální progresi) i radiační. *„Trifluridin/tipiracil je pro tohoto pacienta skutečným požehnáním – s nejdelší léčebnou odpovědí, s využitím terapeutických prázdnin i s možností opětovného návratu k této nejlépe tolerované systémové léčbě ze všech, které kdy měl,"* uvedl MUDr. Svoboda s tím, že ještě nedávno bylo u pacientů s primárně velmi časným metastatickým onemocněním v randomizovaných studiích s cílenou léčbou přežití na úrovni 30–33 měsíců, zatímco prezentovaný pacient žije již bezmála 4 roky.

KAZUISTIKA 2

Trifluridin/tipiracil v léčbě metastatického CRC po imunoterapii

Jak v úvodu druhé prezentované kazuistiky připomněl MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D., z Kliniky komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, problematika použití trifluridinu/tipiracilu po předléčení pacienta inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi (check-point inhibitory) je prozatím pole poměrně neorané. Mj. dosud nebyly identifikovány prediktivní faktory pro účinnost léčby vyšších linií následujících po imunoterapii.

Zkušeností z praxe není zatím mnoho – jednu z nich nabídla právě prezentovaná kazuistika 48letého muže. Jeho rodinná i osobní anamnéza byly nevýznamné, s ničím se aktuálně neléčil. V březnu 2020 se dostavil do zdravotnického zařízení pro subileózní stav, udával půl roku trvající výskyt krve ve stolici a břišní diskomfort. Na CT břicha a pánve byl patrný tumor rektosigmoidea bez vzdálených metastáz. Kolonoskopicky byl potvrzen obturující tumor v oblasti středního až horního rekta, histologicky adenokarcinom grade 1, magnetickou rezonancí hodnocen jako cT4aN0M0. Podle výsledků molekulárně genetického vyšetření byl RAS- i BRAF-negativní, dodatečně s potvrzeným defektem DNA-reparačního mechanizmu (dMMR) a vysokou mírou mikrosatelitové nestability (MSI-high).

S ohledem na pokročilost nálezu byla v březnu 2020 provedena axiální derivační sigmoideostomie.

„Pro další postup u podobných nálezů je třeba vzít v úvahu řadu faktorů – věk, komorbidity, symptomy, výkonnostní stav, schopnost absolvovat chemoterapii i názor a preference samotného pacienta," připomněl MUDr. Tomášek s tím, že se nakonec rozhodli pro totální neoadjuvanci, podle platných doporučení zahajovanou systémovou chemoterapií (CAPOX, FOLFOX, případně mFOLFIRINOX) následovanou radioterapií a posléze chirurgickým výkonem.

Pacient proto absolvoval čtyři cykly režimu CAPOX – bylo jich plánováno více, ale pro trombocytopenii a neutropenii došlo ke zkrácení, aby mohl absolvovat i konkomitantní chemoradioterapii s kapecitabinem. V září 2020 byla provedena resekce rektosigmoidea dle Hartmanna, operatérem byla hodnocena jako R2.

Již v listopadu 2020 nastal časný relaps – infiltrace colon descendens 10–15 cm od stomie. V lednu 2021 byla provedena paliativní levostranná hemikolektomie – transverzostomie. Histologicky byla recidiva tumoru hodnocena jako low-grade adenokarcinom pT3pN1b(2/10) M1 (pro diseminaci po peritoneu).

V březnu 2021 byl pacient v 1. linii léčby zařazen do studie (imunoterapie vs. standardní chemoterapie/cílená léčba) do kontrolního ramene (FOLFIRI + cetuximab), v květnu téhož roku při první kontrole zjištěna progrese (doba přežití bez progrese (PFS) pouhých 8 týdnů).

Ve 2. linii byl proto léčen imunoterapií (nivolumabem s ipilimumabem) od května 2021 do ledna 2022, kdy byla na centrálně hodnoceném CT zaznamenána progrese (PFS tentokrát 8 měsíců). V té době byl, stejně jako po celou dobu léčby, klinicky stabilní a v dobrém výkonnostním stavu, ze studie ale musel být podle protokolu vyřazen.

V lednu 2022 mu byl ve 3. linii nasazen trifluridin/tipiracil, na léčbě je klinicky stabilní až dosud (zatím poslední kontrola v září 2022, PFS 8 měsíců). Jediným limitujícím faktorem je hematotoxicita, která byla řešitelná redukcí dávky.

Závěrem tedy mohl MUDr. Tomášek shrnout, že kazuistika svědčí o velmi dobré účinnosti trifluridinu/tipiracilu u pacienta s mCRC MSI-high po předléčení chemoterapií a kombinovanou imunoterapií. Dosavadní doba PFS ve 3. linii odpovídá době dosažené dříve při podávaní imunoterapie. Subjektivně vnímaná tolerance léčby je velmi dobrá a hematologická toxicita přiměřená.

KAZUISTIKA 3

Nal-irinotekan po gemcitabinu u karcinomu pankreatu

Z jiného konce gastrointestinálního traktu přinesla závěrečnou kazuistiku sympozia doc. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, Ph.D., z Onkologické kliniky LF UP a FN Olomouc.

„Karcinom pankreatu je problematické téma, protože nepatří k nádorům chemosenzitivním. Ve 2. linii systémové léčby se v klinických studiích bavíme o mediánu 3–4 měsíce do progrese, což u mnoha onkologů může vést k deziluzi až skepsi," uvedla doc. Mohelníková Duchoňová.

Vzápětí však slíbila, že prezentovaná kazuistika bude veskrze pozitivní – protože i boj s větrnými mlýny může mít někdy smysl.

U 59letého muže, dosud zdravého, bez onkologického onemocnění v rodinné anamnéze, kuřáka (od mládí cca 20 cigaret denně) byla při preventivní prohlídce u praktického lékaře zjištěna elevace jaterních testů. V září 2020 podstoupil v rámci došetření endoskopickou retrográdní cholangiopankreatikografii s nálezem stenózy distálního choledochu. Biopticky nebyla prokázána malignita.

V říjnu 2020 absolvoval endoskopickou ultrasonografii s nálezem hypoechogenního ložiska v oblasti papily, histologicky byl určen ampulom s low-grade dysplazií, tedy prekanceróza. Péče o pacienta proto nebyla nijak akcelerována, i s ohledem na pandemickou situaci se dostal k operaci v březnu 2021. Operatér palpoval velmi tuhou hlavu slinivky

kolem mnoha uzlin. Provedl tru cut biopsii samořeznou jehlou. Perioperační patologie malignitu jednoznačně neprokázala, ale chirurg s ohledem na suspekci při makroskopickém nálezu raději rozhodl o radikálním resekčním výkonu.

Po provedení pravostranné duodenopankreatektomie, cholecystektomie a lymfadenektomie prokázala histologie z resekátu invazivní adenokarcinom hlavy pankreatu grade 2, s perineurální invazí a lymfangioinvazí. Lymfatických uzlin v okolí resekátu bylo z osmi pět pozitivních, klasifikace pT3pN2.

V dubnu 2021 byla zahájena adjuvantní chemoterapie gemcitabinem v monoterapii s velmi špatnou tolerancí (febrilní stavy, otoky, hematologická toxicita). Vzhledem k progresi klinických obtíží a vzestupu sérových onkomarkerů a s ohledem na intoleranci gemcitabinu bylo před 2. cyklem provedeno přešetření. Na PET/CT byly prokázány dvě pozitivní lymfatické uzliny v retroperitoneu.

Pacient byl indikován k 1. linii paliativní chemoterapie v režimu vyhrazeném nemocným s karcinomem pankreatu po selhání gemcitabinu, tedy ke kombinaci nanolipozomálního irinotekanu s 5-fluorouracilem a leukovorinem (nal-IRI+5FU/LV). Po šesti cyklech došlo ke klinickému zlepšení s normalizací hladiny onkomarkeru Ca19-9. I na PET/CT došlo k normalizaci nálezu bez průkazu patologické akumulace.

S ohledem na to byla terapie přerušena a vyměněna za prosté sledování (watch and wait). *„Osobně tento přístup u pacientů s karcinomem pankreatu při dosažení kompletní radiologické remise volím vždy,“* uvedla Mohelníková Duchoňová. *„Obvykle k elevaci nádorových markerů, kdy je třeba se k chemoterapii vrátit, dojde během 2–3 měsíců, což ve studiích odpovídá PFS ve 2. linii léčby. Takové lékové prázdniny u pacienta v dobrém stavu tedy jistě své opodstatnění mají.“*

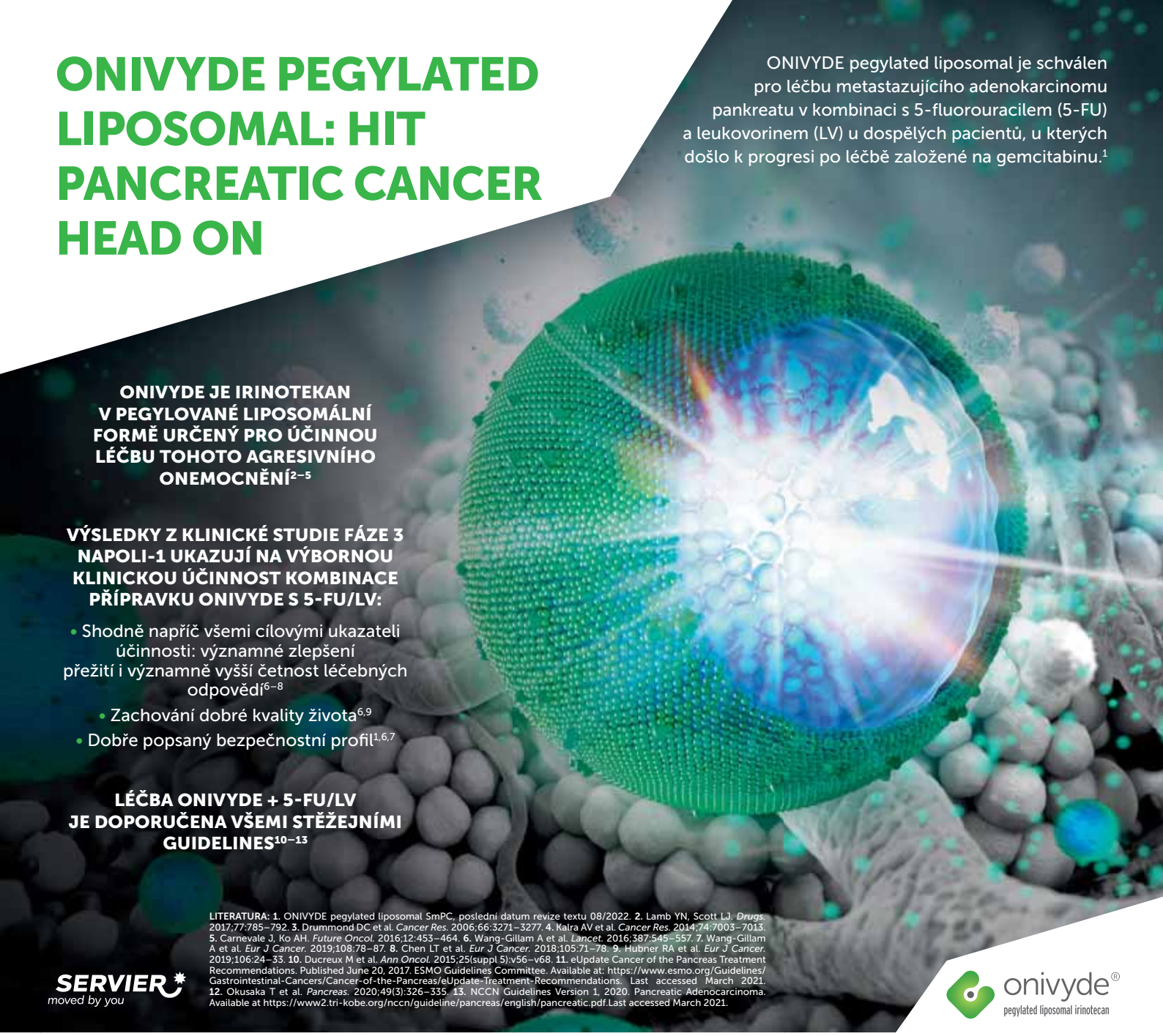
Překvapením prezentované kazuistiky (a důvodem k mírnému optimizmu) však je, že pacient je v režimu watch and wait od srpna 2021 v kompletní remisi, má stále negativní onkomarkery i kontrolní PET/CT.

Jak zaznělo v závěrečné diskuzi, po příchodu nal-irinotekanu do klinické praxe, díky němuž je možno léčbu zahajovat gemcitabinem, protože i po jeho selhání je pacientovi co nabídnout, se nemocní s karcinomem pankreatu v další léčbě dělí na dvě skupiny – jedna polovina bohužel rychle zprogreduje, zato ta druhá profituje v podobě donedávna nevídané doby přežití.

Ing. Kateřina Michnová,
šéfredaktorka Care Comm s. r. o.

ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL: HIT PANCREATIC CANCER HEAD ON

ONIVYDE pegylated liposomal je schválen pro léčbu metastazujícího adenokarcinomu pankreatu v kombinaci s 5-fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (LV) u dospělých pacientů, u kterých došlo k progresi po léčbě založené na gemcitabinu.[1]



ONIVYDE JE IRINOTEKAN V PEGYLOVANÉ LIPOSOMÁLNÍ FORMĚ URČENÝ PRO ÚČINNOU LÉČBU TOHOTO AGRESIVNÍHO ONEMOCNĚNÍ[2–5]

VÝSLEDKY Z KLINICKÉ STUDIE FÁZE 3 NAPOLI-1 UKAZUJÍ NA VÝBORNOU KLINICKOU ÚČINNOST KOMBINACE PŘÍPRAVKU ONIVYDE S 5-FU/LV:

- Shodně napříč všemi cílovými ukazateli účinnosti: významné zlepšení přežití i významně vyšší četnost léčebných odpovědí[6–8]
- Zachování dobré kvality života[6,9]
- Dobře popsaný bezpečnostní profil[1,6,7]

LÉČBA ONIVYDE + 5-FU/LV JE DOPORUČENA VŠEMI STĚŽEJNÍMI GUIDELINES[10–13]

LITERATURA: 1. ONIVYDE pegylated liposomal SmPC, poslední datum revize textu 08/2022. **2.** Lamb YN, Scott LJ. *Drugs.* 2017;77:785–792. **3.** Drummond DC et al. *Cancer Res.* 2006;66:3271–3277. **4.** Kalra AV et al. *Cancer Res.* 2014;74:7003–7013. **5.** Carnevale J, Ko AH. *Future Oncol.* 2016;12:453–464. **6.** Wang-Gillam A et al. *Lancet.* 2016;387:545–557. **7.** Wang-Gillam A et al. *Eur J Cancer.* 2019;108:78–87. **8.** Chen LT et al. *Eur J Cancer.* 2018;105:71–78. **9.** Hubner RA et al. *Eur J Cancer.* 2019;106:24–33. **10.** Ducreux M et al. *Ann Oncol.* 2015;25(suppl 5):v56–v68. **11.** eUpdate Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. Published June 20, 2017. ESMO Guidelines Committee. Available at: https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Treatment-Recommendations. Last accessed March 2021. **12.** Okusaka T et al. *Pancreas.* 2020;49(3):326–335. **13.** NCCN Guidelines Version 1, 2020. Pancreatic Adenocarcinoma. Available at https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreas/english/pancreatic.pdf.Last accessed March 2021.

SERVIER
moved by you

onivyde®
pegylated liposomal irinotecan

Zkrácená informace o přípravku ONIVYDE pegylated liposomal®:

SLOŽENÍ*: ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi: Jedna 10ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje irinotecanum 43 mg (jako irinotecani sucrosofatum v pegylované lipozomální formě). **INDIKACE*:** Léčba metastazujícího adenokarcinomu pankreatu, v kombinaci s fluoruracilem (5-FU) a leukovorinem (LV), u dospělých pacientů, u nichž došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal smí pacientům předepisovat a podávat pouze lékaři a zdravotničtí pracovníci se zkušenostmi s protinádorovými terapiemi. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal není ekvivalentem nelipozomálních forem irinotekanu a nesmí být s nimi zaměňován. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal, leukovorin a fluouracil se mají podávat postupně. Doporučená dávka a režim přípravku ONIVYDE pegylated liposomal je 70 mg/m^2 intravenózně po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m^2 intravenózně po dobu 30 minut a poté 5FU 2400 mg/m^2 intravenózně po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se nemá podávat jako monoterapie. Sníženou počáteční dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m^2 je třeba zvážit u pacientů, o nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1*28. V následných cyklech je třeba zvážit zvýšení dávky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/m^2, pokud je tolerována. **PREMEDIKACE*:** Doporučuje se standardními dávkami dexamethasonu (nebo ekvivalentním kortikosteroidem) společně s antagonistou 5-HT3 (nebo jiným antiemetikem) alespoň 30 minut před infuzí přípravku ONIVYDE pegylated liposomal. Úpravy dávek se doporučují ke zvládnutí toxicit 3. a 4. stupně souvisejících s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. *Porucha funkce jater:* přípravek se nemá používat u pacientů s hodnotami bilirubinu > 2,0 mg/dl nebo AST a ALT > 2,5násobek horní meze normálu (ULN) nebo > 5násobek ULN, pokud jsou v játrech přítomny metastázy. *Porucha funkce ledvin:* U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Přípravek se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). **KONTRAINDIKACE*:** Anamnéza závažné hypersenzitivity na irinotekan nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** *Obecná:* Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal není ekvivalentem jiných nelipozomálních forem irinotekanu a nesmí být s nimi zaměňován. *Myelosuprese/neutropenie:* Doporučuje se sledovat kompletní krevní obraz. Febrilní neutropenii je třeba okamžitě léčit širokospektrými intravenózními antibiotiky v nemocnici. Léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal je třeba pozastavit, pokud se vyskytne febrilní neutropenie nebo klesne absolutní počet neutrofilů pod 1500/mm^3. Pacienti se závažným selháním kostní dřeně nemají být léčeni přípravkem ONIVYDE pegypated liposomal. Předchozí ozařování oblasti břišní v anamnéze zvyšuje riziko závažné neutropenie a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. U pacientů s ozařováním oblasti břišní v anamnéze se doporučuje pečlivé sledování krevního obrazu a je třeba zvážit použití myeloidních růstových faktorů. U pacientů, kterým je přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podáván souběžně s ozařováním, je třeba postupovat s opatrností. U pacientů s nedostatečnou glukuronidací bilirubinu může při léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal existovat zvýšené riziko myelosuprese. U asijských pacientů existuje zvýšené riziko závažné a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. U osob, které jsou 7/7 homozygoty alely *28 genu UGT1A1*28, existuje zvýšené riziko neutropenie. *Imunosupresivní účinky a vakcíny:* Je nutné vyvarovat se vakcinaci živými vakcínami. Mrtvé či inaktivované vakcíny se mohou podávat; odpověď na ně však může být snížená. *Interakce se silnými induktory CYP3A4, silnými inhibitory CYP3A4 nebo silnými inhibitory UGT1A1:* lze podávat se silnými induktory enzymu CYP3A4 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. Je třeba zvážit substituční terapii neindukující enzymy, a to nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. se nesmí podávat se silnými inhibitory enzymu CYP3A4. Podávání je třeba ukončit nejméně 1 týden před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. Lze podávat se silnými inhibitory UGT1A pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. *Průjem:* Průjem se může objevit časně (nástup během ≤ 24 hodin po zahájení léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal) nebo opožděně (> 24 hodin). U pacientů, u kterých dojde k časnému nástupu průjmu, je třeba zvážit terapeuticky a profylaktricky podávaný atropin, pokud není kontraindikován. Podávání loperamidu je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo průjmu nebo ihned po nástupu častějšího vyprazdňování střev než obvykle. Loperamid je třeba podávat do doby, než bude pacient alespoň 12 hodin bez průjmu. Jestliže průjem přetrvává, i když pacient užívá loperamid déle než 24 hodin, je třeba zvážit podpůrnou léčbu perorálními antibiotiky. Loperamid se nesmí podávat déle než 48 po sobě následujících hodin z důvodu rizika paralytického ileu Jestliže průjem přetrvává déle než 48 hodin, ukončete podávání loperamidu, monitorujte a doplňte tekutiny s obsahem elektrolytů a pokračujte v antibiotické podpůrné léčbě. Léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal je třeba odložit do doby, než průjem dosáhne ≤ 1. stupně (o 2–3 stolice/den více než v době před léčbou). Nesmí se podávat pacientům se střevní obstrukcí a chronickým zánětlivým onemocněním střev, dokud neodezní. *Cholinergní reakce:* Průjem s časným nástupem mohou provázet cholinergní příznaky, jako jsou rinitida, zvýšená salivace, zrudnutí, diaforéza, bradykardie, mióza a hyperperistaltika. V případě cholinergních příznaků je třeba podat atropin. *Akutní reakce na infuzi a související reakce:* V případě závažných hypersenzitivních reakcí, včetně akutní reakce na infuzi, anafylaktické/anafylaktoidní reakce a angioedému**, je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal ukončit. *Předchozí Whippleova operace:* Je třeba sledovat známky infekcí. *Cévní onemocnění:* ONIVYDE pegylated liposomal je spojován s tromboembolickými příhodami, jako je plicní embolie, žilní trombóza a arteriální tromboembolismus. Pro odhalení pacientů s vícečetnými rizikovými faktory kromě základního novotvaru má být odebrána důkladná anamnéza. Pacienti mají být informováni o známkách a symptomech tromboembolie a mají okamžitě kontaktovat lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u nich takové známky nebo symptomy objeví. *Plicní toxicita:* U pacientů léčených nelipozomálním irinotekanem se vyskytly příhody podobné intersticiálnímu plicnímu onemocnění (ILD). Mezi rizikové faktory patří preexistující plicní onemocnění, podávání pneumotoxických léčivých přípravků, kolonie stimulujících faktorů nebo předchozí radiační terapie. U těchto pacientů je třeba pečlivě sledovat respirační příznaky před léčbou přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal i během ní. Objeví-li se nová nebo progresivní dyspnoe, kašel a horečka, je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal okamžitě přerušit až do vyhodnocení diagnózy. U pacientů s potvrzenou diagnózou ILD je třeba léčbu přípravkem ukončit. *Porucha funkce jater:* Pacienti s hyperbilirubinemií měli vyšší koncentrace celkového SN38, a proto je u nich zvýšené riziko neutropenie. U pacientů s celkovým bilirubinem 1,0–2,0 mg/dl je třeba pravidelně sledovat krevní obraz. U pacientů s poruchou funkce jater (bilirubin > 2násobek horní hranice normálního rozmezí [upper limit of normal, ULN]; transaminázy > 5násobek ULN) je třeba postupovat opatrně. Pokud se přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podává v kombinaci s jinými hepatotoxickými léčivými přípravky, je zapotřebí opatrnosti. *Porucha funkce ledvin:* Použití přípravku ONIVYDE pegylated liposomal u pacientů s významnou poruchou funkce ledvin nebylo stanoveno. *Pacienti s podváhou:* u pacientů s body mass indexem < 18,5 kg/m^2 je třeba postupovat opatrně. *Pomocné látky:* obsahuje 33,1 mg sodíku v lahvičce, což odpovídá 1,65% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. **INTERAKCE*:** Souběžné podávání s induktory CYP3A4 (antikonvulziva (fenytoin, fenobarbital nebo karbamazepin), rifampin, rifabutin a třezalka tečkovaná) může snížit a souběžné podávání s inhibitory CYP3A4 (např. grapefruitovou šťávou, klarithromycinem, indinavirem, regorafenibem, itrakonazolem, lopinavirem, nefazodonem, nelfinavirem, ritonavirem, sachinavirem, telaprevirem, vorikonazolem) a inhibitory UGT1A1 (např. atazanavirem, gemfibrozilem, indinavirem, regorafenibem) může zvýšit systémovou expozici přípravku ONIVYDE pegylated liposomal. Současné podávání s cytostatickými látkami (včetně flucytosinu) může zhoršit nežádoucí účinky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal**. **FERTILITA*:** Před zahájením podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal zvažte možnost poučit pacienty o zachování pohlavních buněk**. **TĚHOTENSTVÍ*:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ*:** kontraindikováno. **ANTIKONCEPCE*:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 7 měsíců po ukončení léčby u žen a 4 měsíce u mužů. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** Dbát zvýšené pozornosti. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** *Velmi časté:* neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, hypokalemie, hypomagnezemie, dehydratace, snížená chuť k jídlu, závrať, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, stomatitida, alopecie, pyrexie, periferní otok, zánět sliznice, únava, astenie, snížení hmotnosti. *Časté:* septický šok, sepse, pneumonie, febrilní neutropenie, gastroenteritida, orální kandidóza, lymfopenie, hypoglykemie, hyponatremie, hypofosfatemie, insomnie, cholinergní syndrom, dysgeuzie, hypotenze plicní embolie, embolizace, hluboká žilní trombóza, dyspnoe, dysfonie, kolitida, pruritus**, hemoroidy, hypoalbuminemie, akutní renální selhání, reakce spojená s infuzí, edém, zvýšený bilirubin, zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšení INR. *Méně časté:* biliární sepse, hypersenzitivita, trombóza, hypoxie, ezofagitida, proktitida, kopřivka**, vyrážka**, makulopapulózní vyrážka, diskolorace nehtu. *Není známo**:* anafylaktická/anafylaktoidní reakce, angioedém, erytém. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Irinotekan (inhibitor topoizomerázy I) zapouzdřený v lipidové dvouvrstvé vezikule nebo lipozomu. Irinotekan je derivátem kamptothecinu. Kamptotheciny působí jako specifické inhibitory enzymu DNA topoizomerázy I. Irinotekan a jeho aktivní metabolit SN-38 vytvářejí reverzibilní vazbu s komplexem topoizomeráza I-DNA a indukují jednořetězcové léze DNA, které blokují replikační vidlici DNA a odpovídají za cytotoxicitu. Irinotekan se metabolizuje prostřednictvím karboxylesterázy na SN-38. SN-38 je z hlediska inhibice topoizomerázy I purifikované z nádorových buněčných linií člověka a hlodavců přibližně 1000krát silnější než irinotekan. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ*:** Uchovávejte v chladničce (2-8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **BALENÍ*:** 1 injekční lahvička obsahující 10 ml koncentrátu. **Datum poslední revize textu:** 08/2022. **Registrační číslo:** EU/1/16/1130/001. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex Francie. 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 viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni. Přípravek je 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.

** pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku*
*** Všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku ONIVYDE pegylated liposomal*

Tebentafusp

Vokurka S.

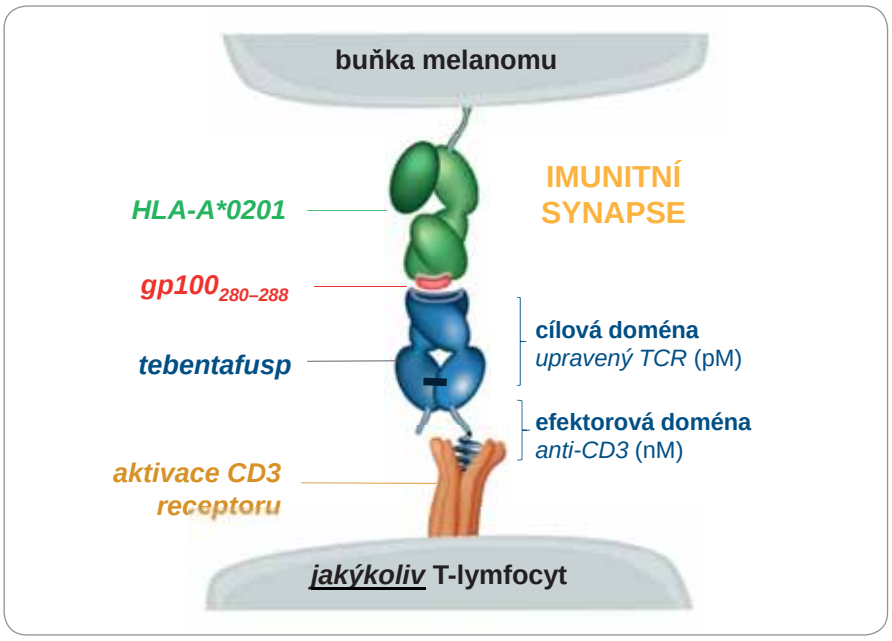
Onkologická a radioterapeutická klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň

Úvod

Uveální melanom, i když je nejčastější nitrooční malignitou u dospělých, je celkově vzácným novotvarem s výskytem 5 případů na 1 mil. obyvatel a s rizikem rozvoje metastatického onemocnění u 20–30 % pacientů do 5 let od diagnózy a u 50 % pacientů do 15 let [1–3]. S ohledem na biologické charakteristiky uveálního melanomu, např. nízkou mutační nálož, nepřináší léčba metastatických onemocnění s využitím imunoterapie inhibitorů kontrolních bodů srovnatelně dobré výsledky známé u melanomu kožního, nehledě na omezení úhrad z veřejného zdravotního pojištění [4–6]. Naprosto zásadní molekulou se tak pro tuto diagnózu a vybrané pacienty stává tebentafusp.

Tebentafusp

Tebentafusp je bispecifický fúzní protein, který má doménu charakteru receptoru TCR zacíleného na vazbu s antigenem gp100 prezentovaným v rámci komplexu lidských leukocytárních antigenů (human leukocyte antigens – HLA) HLA-A*02:01 na povrchu nádorové buňky melanomu, a který má současně efektorovou část charakteru anti-CD3 s možností vazby a aktivace cirkulujícího cytotoxického T–lymfocytu s uvolněním cytokinů a navozením následné smrti nádorové buňky (obr. 1).



Obr. 1. Mechanizmus účinku molekuly tebentafuspu – bispecifického proteinu ze skupiny ImmTAC (immune mobilizing monoclonal T-cell receptors against cancer). Část molekuly léčiva s doménou TCR (cílová doména) se váže a vytváří synapsi s komplexem HLA a prezentovaným antigenem gp100 asociovaným s nádorovou buňkou. Část léčiva s fragmentem anti-CD3 (efektorová doména) se následně váže na CD3 antigen cirkulujících T-lymfocytů a spouští proces smrti nádorových buněk [7]. Převzato z [19].

HLA – lidské keukocytární antigeny, nM – nanomol, pM – pikomol, TCR – receptor T-lymfocytů

Tebentafusp je prvním zástupcem této třídy bispecifických „přesměrovačů“ T-lymfocytů označovaných jako ImmTAC (immune mobilizing monoclonal T-cell receptors against cancer) [7,8]. Vazba tebentafuspu je závislá na HLA, respektive komplexu HLA s prezentovaným cílovým peptidovým antigenem (komplex peptid-HLA). Tkáňový diferenciační antigen gp100 je vysoce exprimovaný u melanomů s trvale vyšší expresí u melanomu uveálního oproti kožnímu, současně je slabě exprimovaný v normálních melanocytech a minimálně pak v nemelanocytárních buňkách [9]. Tebentafusp nebyl aktivní proti gp100 negativním buňkám a stupeň účinnosti léčiva koreloval se zvýšenou expresí gp100 a HLA-A2 [10]. Silná afinita tebentafuspu ke komplexu gp100 a HLA-A*02:01 z něj činí atraktivní cíl pro léčbu uveálního melanomu, nicméně limitací je současně exkluzivita vazby v kontextu HLA-A*02:01, když tento podtyp HLA je vyjádřen přibližně u poloviny lidí europoidní rasy. Pozorovaná aktivace také podskupiny $CD4^+$ lymfocytů naznačuje, že tebentafusp může zapojit tyto paměťové T-lymfocyty a indukovat setrvalou imunitně zprostředkovanou protinádorovou aktivitu [7,11].

Účinnost, klinické výsledky

Ve studii IMCgp100-102 fáze II bylo zařazeno 127 pacientů s pozitivitou HLA-A*02:01, mediánem věku 61 let a většinou se se špatnými prognostickými charakteristikami, vč. zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy (58 %) a s průměrem jaterních metastáz ≥ 3 cm (54 %). Jedna třetina pacientů podstoupila již dvě nebo více předchozích linií léčby, 73 % bylo předléčeno kombinovanou imunoterapií. Léčebné odpovědi dosáhlo 5 % pacientů (všichni parciální remise), stabilní onemocnění bylo u 45 % pacientů.

KIMMTRAK▼
(tebentafusp)

100 µg/0,5 ml koncentrát pro infuzní roztok

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

KIMMTRAK® (tebentafusp) je indikován jako monoterapie pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A*02:01[2]

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

Zkrácená informace o přípravku je uvedena na následující straně. Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

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

CZ-KIM-019-09/2022-R01, datum přípravy: 9.2022

MEDISON IMMUNOCORE

KIMMTRAK ▼
(tebentafusp)

100 µg/0,5 ml koncentrát pro infuzní roztok

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

Zkrácená informace o přípravku Kimmtrak ▼

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

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o přípravku naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na https://www.ema.europa.eu/. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku.

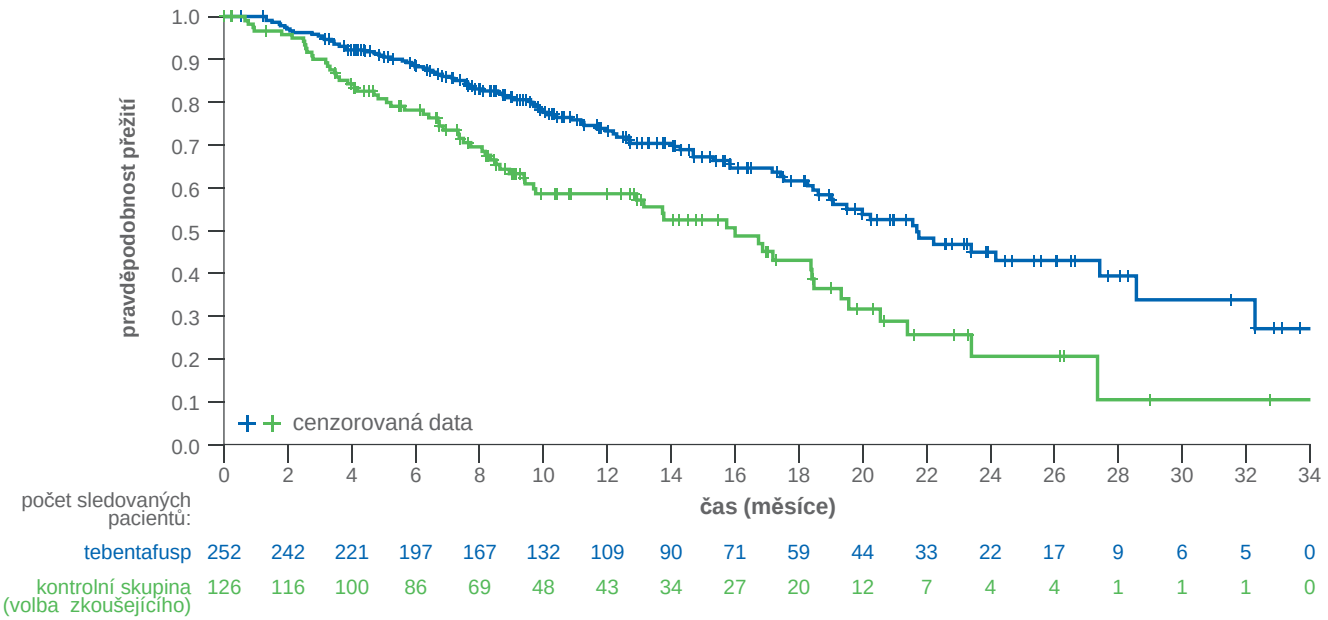
▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

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

CZ-KIM-019-09/2022-R01, datum přípravy: 9.2022

MEDISON IMMUNOCORE



	Tebentafusp n = 252	Volba zkoušejícího n = 126
OS, medián (95% CI) (měsíce)	21,7 (18,6–28,6)	16 (9,7–18,4)
jednoleté relativní přežití (%)	73,20	58,50
stratifikovaný log-rank p-hodnota	< 0,0001	
medián délky následného sledování (měsíce)	14,1	
stratifikovaný HR (95% CI)	**0,51 (0,37–0,71)**	

Graf 1. Celkové přežití pacientů ve skupině léčené tebentafuspem oproti skupině kontrolní s volbou dle volby zkoušejících (dakarbazin, ipilimumab, pembrolizumab) [13]. Převzato z [20]. Celkové přežití bylo statisticky významné ve prospěch tebentafuspu ve srovnání s léčbou zvolenou zkoušejícím (kontrolní skupina) s HR 0,51 (0,36–0,71); p < 0,0001. Časná a pokračující separace Kaplan-Meierových křivek při mediánu délky následného sledování 14,1 měsíce ukazuje prodloužení mediánu celkového přežití u tebentafuspu o 6 měsíců. Jednoleté relativní přežití dosáhlo ve skupině léčené tebentafuspem 73,2 % a v kontrolní skupině (volba léčby zkoušejícím) 58,5 %

CI – interval spolehlivosti, HR – poměr rizik, OS – celkové přežití

Přes takto nízké zastoupení odpovědí byl medián OS 16,8 měsíce (95% CI 12,9–21,3 měsíce) a přežití 1 rok 62 % (95% CI 53–70 %) [12].

Recentní studie fáze III IMCgp100-202 [13] randomizovala 378 doposud neléčených a HLA-A*02:01 pozitivních pacientů s pokročilým uveálním melanomem v poměru 2 : 1 do léčby s tebentafuspem (n = 252) nebo dle volby zkoušejících do léčby s dakarbazinem, ipilimumabem nebo pembrolizumabem (n = 126). Do studie mohli být zařazeni pacienti, kteří v minulosti podstoupili chirurgickou resekci nebo byli předtím léčeni adjuvantní a neoadjuvantní léčbou pro nemetastatické onemocnění. Klíčové klinické charakteristiky, včetně laktátdehydrogenázy, alkalické fosfatázy, výkonnostního stavu dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), věku a pohlaví byly podobné mezi porovnávanými skupinami. Při mediánu sledování 14,1 měsíce naplnila studie svůj primární cíl a potvrdila dosažení celkového přežití (overall survival – OS) s hodnotou HR o 0,51 (95% CI 0,37–0,71). Jednoleté OS ve skupině léčené tebentafuspem oproti skupině kontrolní bylo 73 % vs. 59 % a medián OS byl 21,7 vs. 16,0 měsíce (p < 0,0001) (graf 1). Po 6 měsících léčby bylo přežití bez progrese u 31 % pacientů léčených tebentafuspem oproti 19 % v kontrolní skupině (HR 0,73; 95% CI 0,58–0,94; p = 0,01) a do dne 100 se progrese jako nejlepší celková léčebná odpověď objevila u 52 % (130/252) vs. 60 % (76/126) pacientů. Tyto údaje, spolu se slibnými údaji o přežití ze studie fáze II [12] navzdory nízké míře léčebných odpovědí naznačují, že i přes progresivní onemocnění na základě radiografického hodnocení mohou mít pacienti nadále klinický prospěch z léčby tebentafuspem v podobě zlepšeného OS. Zatímco tedy u jiných malignit koreluje celková léčebná odpověď založená na radiogra-

fickém hodnocení podle kritérií RECIST s celkovým přežitím, v případě tebentafuspu tomu tak zcela není. Hypotézy pro vysvětlení tohoto pozorování zahrnují úvahy o infiltraci T-lymfocytů do tumoru s rozvojem obrazu pseudoprogrese, možnost opožděného nástupu imunitních odpovědí, případně terapií navozené změny v kinetice růstu nádoru. Tradiční hodnocení léčebné odpovědi zde tedy nemusí dostatečně odrážet odpověď nádoru na léčbu, když rozvoj klinického účinku může vyžadovat více času [14,15].

Bezpečností profil

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou tebentafuspem zahrnují především reakce zprostředkované cytokiny a kožní nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky vázané na reakce z uvolnění cytokinů zahrnovaly ve studii fáze II horečku (80 %), zimnici (64 %), nevolnost (59 %), hypotenzi (41 %) a hypoxii (4 %) [16]. V *post-hoc* recenzi s využitím kritérií Americké společnosti pro transplantaci a buněčnou terapii (ASTCT) [17] prodělalo 109/127 (86 %) léčených pacientů jakýkoli stupeň syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome – CRS), přičemž většina měla reakci stupně 1 (33 %) nebo 2 (49 %) a méně pak stupeň 3 (3,1 %) a jednou stupeň 4 (0,8 %). Případy CRS byly omezené na aplikaci první nebo druhé dávky tebentafuspu s nástupem rozvoje do 24 hodin od aplikace a obvykle vymizením během dvou dní. Pacienti byli běžně přijímáni k hospitalizaci k aplikaci léčby a na 24 hodin k pozorování se zajištěním nitrožilní tekutinové hydratace během prvních tří dávek tebentafuspu s následně pak již léčbou obvykle v ambulantním režimu. Pouze 2 ze 127 pacientů ukončili léčbu z důvodu CRS.

Dermatologické nežádoucí účinky, u kterých se předpokládá souvislost s cílením tebentafuspu i na populaci kožních melanocytů rovněž exprimujících gp100, zahrnují akutní projevy jako svědění a vyrážka, a opožděnější toxicity pak v podobě vitiliga a depigmentace vlasů, řas, a obočí. Ve studii fáze III [13] se u 245 pacientů léčených tebentafuspem objevovala vyrážka (82 %), svědění (68 %), pigmentové změny na kůži nebo vlasech (45 %) a erytém (28 %). Zatímco se vyrážka, erytém a svědění obvykle objevila v prvních 4 týdnech, ke změnám pigmentace kůže nebo vlasů došlo po mediánu 2,7 měsíce. Pacienti léčení tebentafuspem, u kterých se rozvinula vyrážka v 1. týdnu, měli výrazně delší přežití ve srovnání s kontrolní skupinou (HR 0,35; 95% CI 0,23–0,53; $p < 0,0001$) nicméně vyrážka nebyla hodnocena jako nezávislý prediktor v multivariantní analýze a přežití bylo vyšší i u pacientů na tebentafuspu bez rozvoje vyrážky do 3. týdne oproti pacientům v kontrolní skupině.

Aplikace léčby

Podání léčiva za hospitalizace je doporučeno alespoň pro první tři dávky s dobou sledování příznaků rozvoje CRS po dobu alespoň 16 hodin. Doporučená dávka přípravku je 20 µg v den 1, dále 30 µg v den 8, dále 68 µg v den 15 a poté 68 µg každý týden, dokud je klinický přínos a není nepřijatelná toxicita. Podání léčiva je intravenózní s doporučenou dobou infuze 15 až 20 minut. Pro minimalizaci rizika hypotenze spojené se syndromem uvolnění cytokinů lze s ohledem na stav pacienta doporučit intravenózně aplikaci tekutin před zahájením infuze tebentafuspu. U pacientů s již existující nedostatečností nadledvin na udržovacích systémových kortikosteroidech by měla být zvážena úprava dávky kortikosteroidů pro zvládnutí rizika hypotenze. Pokud je dávka 68 µg tebentafuspu tolerována, mohou být další aplikace podávány ambulantně se sledováním po dobu minimálně 60 minut po každé infuzi a po 3 měsících ambulantní léčby bez přerušení déle než 2 týdny může být doba sledování minimálně 30 minut [18].

Závěry

U tebetanfuspu jako u vůbec prvního léčiva byl v rámci randomizované studie prokázán jasný přínos v podobě celkového přežití u pacientů s metastatickým uveálním melanomem. Současně představuje první terapeutikum na bázi T-buněčných receptorů (TCR), které prokázalo přínos pro přežití při léčbě solidních malignit. Nežádoucí účinky související s imunitní reakcí a uvolněním cytokinů a kožní toxicita se vyskytovaly často, ale většina případů byla nízkého stupně. Lékové agentury FDA a EMA udělily v roce 2021 registraci tebentafuspu, který je indikován jako monoterapie pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A*02:01 [18]. Do budoucna jsou dalšími výzvami např. otázky potřeby trvalé aplikace v týdenním intervalu, účinnost tebentafuspu v adjuvanci, možnosti kombinace nebo spíše sekvenčního podávání s imunoterapií, nebo vývoj molekul cílených na gp100 ve vazbě na jiné subtypy HLA [15].

Literatura

1. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM et al. Uveal melanoma. Nat Rev Dis Primers 2020; 6(1): 24. doi: 10.1038/s41572-020-0158-0.
2. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. Ophthalmology 2011; 118(9): 1881–1885. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
3. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44(11): 4651–4659. doi: 10.1167/iovs.03-0538.
4. Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R et al. Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. J Clin Oncol 2021; 39(6): 599–607. doi: 10.1200/JCO.20.00605.
5. Khan S, Carvajal RD. Dual immunological checkpoint blockade for uveal melanoma. J Clin Oncol 2021; 39(6): 554–556. doi: 10.1200/JCO.20.03274.
6. Furney SJ, Pedersen M, Gentien D et al. SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma. Cancer Discov 2013; 3(10): 1122–1129. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0330.
7. Damato BE, Dukes J, Goodall H et al. Tebentafusp: T cell redirection for the treatment of metastatic uveal melanoma. Cancers (Basel) 2019; 11(7): 971. doi: 10.3390/cancers11070971.
8. Liddy N, Molloy PE, Bennett AD et al. Production of a soluble disulfide bond-linked TCR in the cytoplasm of Escherichia coli trxB gor mutants. Mol Biotechnol 2010; 45(2): 140–149. doi: 10.1007/s12033-010-9250-0.
9. Crabb JW, Hu B, Crabb JS et al. iTRAQ quantitative proteomic comparison of metastatic and non-metastatic uveal melanoma tumors. PLoS One 2015; 10(8): e0135543. doi: 10.1371/journal.pone.0135543.
10. Harper J, Adams KJ, Bossi G et al. An approved in vitro approach to preclinical safety and efficacy evaluation of engineered T cell receptor anti-CD3 bispecific (ImmTAC) molecules. PLoS One 2018; 13(10): e0205491. doi: 10.1371/journal.pone.0205491.
11. Hu H-M, Winter H, Urba WJ et al. Divergent roles for CD4 + T cells in the priming and effector/memory phases of adoptive immunotherapy. J Immunol 2000; 165(8): 4246–4253. doi: 10.4049/jimmunol.165.8.4246.
12. Sacco JJ, Carvajal R, Butler MO et al. 64MO A phase (ph) II, multi-center study of the safety and efficacy of tebentafusp (tebe) (IMCgp100) in patients (pts) with

metastatic uveal melanoma (mUM). Ann Oncol 2020; 31 (Suppl 7): S1441–S1451. doi: 10.1016/annonc/annonc392.

13. Piperno-Neumann S, Hassel J, Rutkowski P et al. Abstract CT002: phase 3 randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic uveal melanoma. Cancer Res 2021; 81 (Suppl 13): CT002. doi: 10.1158/1538-7445.AM2021-CT002.

14. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. N Engl J Med 2021; 385(13): 1196–1206. doi: 10.1056/NEJMoa2103485.

15. Liu A, Wei A, Ashray B et al. Tebentafusp in advanced uveal melanoma: proof of principle for the efficacy of T-cell receptor therapeutics and bispecifics in solid tumors. Expert Opin Biol Ther 2022; 22(8): 997–1004. doi: 10.1080/14712598.2022.2031970.

16. Carvajal R, Sato T, Butler M et al. Characterization of cytokine release syndrome (CRS) following treatment with tebentafusp in patients (pts) with previously treated (2L+) metastatic uveal melanoma (mUM). J Clin Oncol 2021; 39 (Suppl 15): 9531. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_SUPPL.9531.

17. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25(4): 625–638. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.

18. Státní ústav pro kontrolu léčiv Česká republika a Evropské léková agentura EMA. Souhrn údajů o přípravku Kimmtrak. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_cs.pdf.

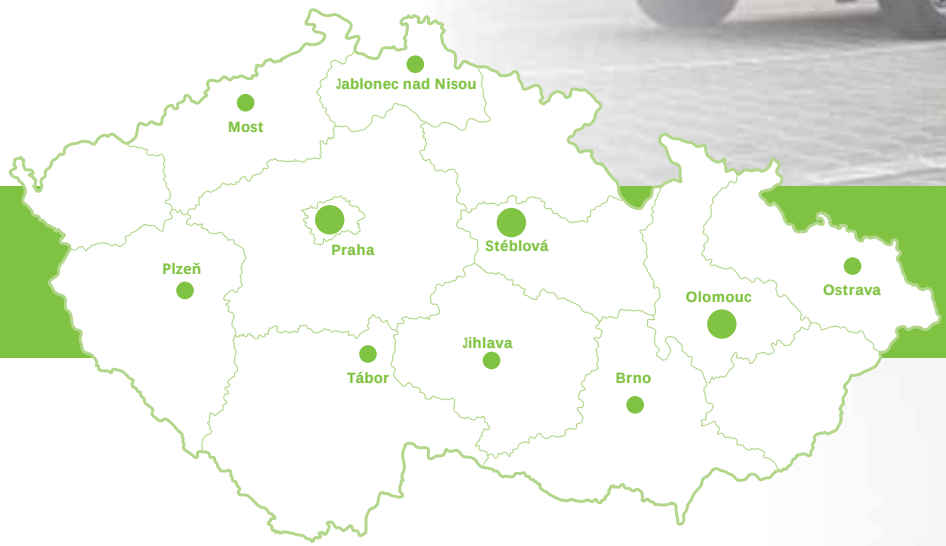
19. Sacco J, Carvajal R., Butler MO et al. 64MO – a phase (ph) II, multi-center study of the safety and efficacy of tebentafusp (tebe) (IMCgp100) in patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). [online]. Available from: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43065-0/fulltext.

20. Piperno-Neumann S, Hassel JC, Rutkowski P et al. AACR 2021. Abstract CT002. Phase 3 randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic uveal melanoma. [online]. Available from: https://ascopost.com/issues/may-10-2021/tebentafusp-shows-overall-survival-benefit-in-first-line-treatment-of-metastatic-uveal-melanoma/

AVENIER

vakciny.avenier.cz

800 11 22 33



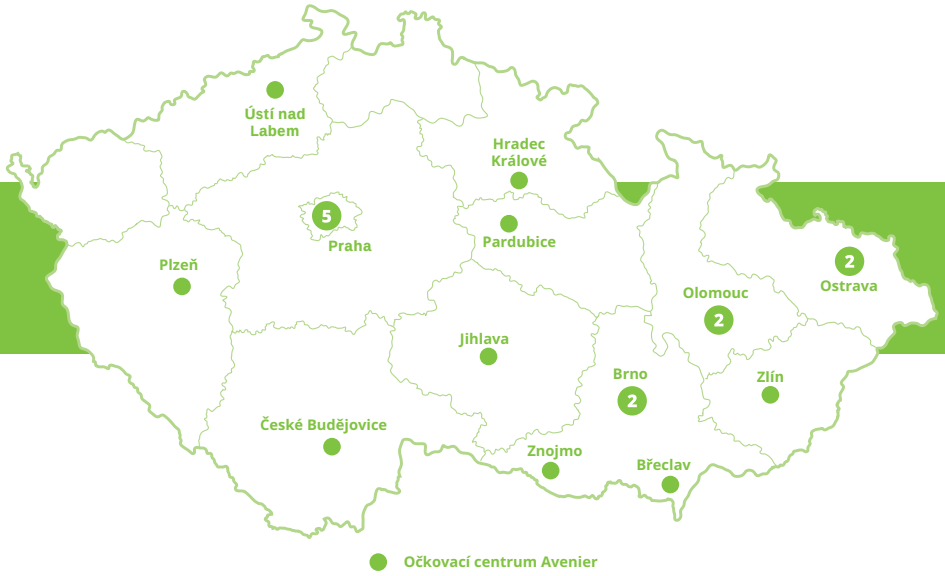
Jaké jsou výhody distribuce od Avenieru?

- největší distributor vakcín do ordinací všech lékařů v ČR
- distribuce centrových léčiv do specializovaných center a nemocnic po celé ČR
- kompletní nabídka všech vakcín na jednom místě
- dodání vakcín speciálně upravenými vozy, které splňují nejpřísnější normy pro rozvoz termolabilních látek
- nepřetržitý online monitoring teplot léčivých přípravků
- objednání online přes web **vakciny.avenier.cz** nebo na bezplatné zákaznické lince
- dodávky vakcín od 1 balení ZDARMA
- podpora při vykazování povinného očkování
- individuální přístup díky vyškoleným specialistům distribuce

DISTRIBUCE VAKCÍN DO ORDINACÍ

CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY

www.ockovacicentrum.cz | Najdete nás po celé ČR | 545 123 321



AVENIER

Výhody naší služby

- online/telefonické objednání na přesný termín návštěvy očkovacího centra
- možnost platby kartou, poukázkami i benefitními kartami
- e-mailové upozornění na končící účinnost očkování
- bezplatné vystavení očkovacího průkazu
- sestavení očkovacího plánu před cestou
- komunikace přes zákaznickou linku
- elektronický očkovací průkaz

CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY AVENIER
BRNO, OC LETMO, NÁDRAŽNÍ 2A • **BRNO**, OC CAMPUS, NETROUFALKY 5/797 • **BŘECLAV**, POLIKLINIKA BŘECLAV, BRATŘÍ MRŠTÍKŮ 38 • **ČESKÉ BUDĚJOVICE**, OC IGY, PRAŽSKÁ 1247/24 • **HRADEC KRÁLOVÉ**, ŽELEZNIČNÍ POLIKLINIKA, VEVERKOVA 1631/5 • **JIHLAVA**, POLIKLINIKA DORADUS, MRŠTÍKOVA 1133/30 • **OLOMOUC**, POLIKLINIKA OLOMOUC, TŘÍDA SVOBODY 32 • **OLOMOUC**, WOLKEROVA 1210/27 • **OSTRAVA**, HORNICKÁ POLIKLINIKA, SOKOLSKÁ TŘÍDA 81 • **OSTRAVA**, POLIKLINIKA HRABŮVKA, DR. MARTÍNKA 7 • **PARDUBICE**, POLIKLINIKA HELP, KARLA ŠÍPKA 282 • **PLZEŇ**, LÉKAŘSKÝ DŮM RONDEL, LOCHOTÍNSKÁ 18 • **PRAHA 1**, POLIKLINIKA REVOLUČNÍ, REVOLUČNÍ 765/19 • **PRAHA 2**, 1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA, STUDNIČKOVA 7 • **PRAHA 4**, POLIKLINIKA BUDĚJOVICKÁ, ANTALA STAŠKA 80 • **PRAHA 5**, ŽENSKÉ DOMOVY, OSTROVSKÉHO 253/3 • **PRAHA 6**, VELESLAVÍNSKÁ 150/44 • **ÚSTÍ NAD LABEM**, POLIKLINIKA DOCTUS, MASARYKOVA 94 • **ZLÍN**, ZLÍNSKÁ POLIKLINIKA, TŘÍDA T. BATI 3705 • **ZNOJMO**, KHS ZNOJMO, MUDR. JANA JÁNSKÉHO 15

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.

výkonný redaktor
prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák
PharmDr. Roman Goněc
MUDr. Peter Grell, Ph.D.
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 Cwiertka, 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. Lenka Foretová, Ph.D.
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
prof. 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 Mladosievičová, 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. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, Praha
doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skřičková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
doc. 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
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 2022

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.
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. Ivana Dachary, Mgr. Lucie Pokorná, Ing. Jaroslav Zámečník
Vychází 6× ročně. Předplatné na rok 2022 činí 540 Kč (22 eur).
Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Jan Laitl, e-mail: jan.laitl@carecomm.cz, tel. +420 725 778 001.
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.
Toto číslo vychází 15. 12. 2022

ZENTIVA

VÁŠ PARTNER V ONKOLOGII A HEMATOONKOLOGII

16003/11/2021

Zentiva, k.s., marketingové oddělení
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10
Česká republika, www.zentiva.cz

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pembrolizumabum 100 mg. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu-histidinu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě melanomu u stadia III u dospělých s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS) ≥50 % bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 4. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 5. v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem v první linii k léčbě metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 6. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥1 %, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 7. v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (autologous stem cell transplant - ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby.; 8. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 9. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (combined positive score, CPS) ≥ 10; 10. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) indikován v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1; 11. v monoterapii k léčbě recidivujícího nebo metastazujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 50 %, a kteří podstupují nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu; 12. u dospělých v kombinaci s axitinibem v první linii k léčbě pokročilého renálního karcinomu (RCC); 13. v kombinaci s lenvatinibem v první linii k léčbě pokročilého renálního karcinomu u dospělých; 14. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s renálním karcinomem se zvýšeným rizikem rekurence po nefrektomii, nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 15. v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) u dospělých; 17. v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny a fluoropyrimidinu indikován v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem jícnu nebo HER-2 negativním adenokarcinomem gastroezofageální junkce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10;16. v kombinaci s chemoterapií je indikován k léčbě lokálně rekurentního neresekovatelného nebo metastazujícího triple-negativního karcinomu prsu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění ; 18. v kombinaci s lenvatinibem indikován k léčbě pokročilého nebo rekurentního endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby terapií obsahující platinu v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na chirurgický zákrok nebo ozařování. **Dávkování a způsob podání**: Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů, dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u dětí a dospívajících ve věku od 3 let výše s cHL je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny, dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progrese nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienty s počátečními známkami progrese nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progrese nepotvrdí. K adjuvantní léčbě melanomu a renálního karcinomu se KEYTRUDA má podávat do recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až jednoho roku. Dávkování přípravků v kombinaci s pembrolizumabem viz SmPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s NSCLC se doporučuje testování nádorové exprese PD-L1 pomocí validovaného testu. U pacientů s neskvamózním NSCLC, jejichž nádory vykazují vysokou expresi PD-L1, je nutno zvážit riziko nežádoucích účinků při kombinované léčbě v porovnání s monoterapií pembrolizumabem. Pacienti s v minulosti neléčeným uroteliálním karcinomem nebo HNSCC musí být k léčbě vybráni na základě exprese PD-L1 nádorovými buňkami potvrzené validovaným testem. Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií má být používán s opatrností u pacientů ve věku ≥ 75 let po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu/rizika ***Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:*** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly nežádoucí účinky související s imunitou, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakékoli imunitně zprostředkované nežádoucí toxicitě stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substitucí. Pembrolizumab může být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepší na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplataci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, hypertyreóza, snížení chuti k jídlu, hyponatremie, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, muskuloskeletální bolest, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST a kreatininu v krvi; Časté (≥ 1/100 až < 1/10): pneumonie, lymfopenie, febrilní neutropenie, leukopenie, reakce spojená s infúzí, hypofyzitida, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalemie, hypokalcemie, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, myozitida, artritida, tendosynovitida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, edém, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilibrubinu v krvi. Udána vždy nejvyšší frekvence výskytu, pro podrobnější informace o výskytu při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií či axitinibem viz SPC přípravku. Pokud se používá v kombinaci s lenvatinibem, mají se jedno nebo obě léčiva vysadit dle potřeby. Lenvatinib má být dočasně vysazen, jeho dávka snížena nebo trvale vysazen v souladu s pokyny uvedenými v SmPC lenvatinibu pro kombinaci s pembrolizumabem. Pro přípravek KEYTRUDA se žádné snížení dávky nedoporučuje. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky Keytruda 25mg/ml. **Uchovávání:** Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. Tento 96hodinový limit může zahrnovat až 6 hodin při pokojové teplotě (25 °C nebo nižší). Při uchovávání v chladničce nechat injekční lahvičky a/nebo intravenózní vaky před použitím ohřát na pokojovou teplotu. **Balení:** Jedna injekční lahvička 10ml se 4 ml koncentrátu pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. Kontaktní e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 24. 1.2022. RCN 000020938-CZ; 000021202-CZ. Způsob výdeje: Vázán na lékařský předpis. Způsob úhrady: Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,3,4,5,8,10 – viz www.sukl.cz).
Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC LP KEYTRUDA®, www.sukl.cz.

MSD ONCOLOGY

© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2021. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz
CZ-KEY-00673 (3.0), datum vytvoření materiálu - únor 2022