

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Diagnosticko-terapeutický management plicních nodulů

Léčebná kombinace obinutuzumabu, bendamustinu a dexametazonu dosáhla u pěti pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií hlubší léčebné odpovědi než předchozí linie léčby

An atypical presentation of bronchogenic cyst



DALŠÍ PERSPEKTIVY v léčbě onkologických onemocnění.¹

každých
6 týdnů
400 mg

každě
3 týdně
200 mg

KEYTRUDA[®]
- možnost flexibilního
dávkování¹

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 100 mg pembrolizumabu. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát histidin-hydrochloridu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii v adjuvantní léčbě u resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s vysokým rizikem recidivy u dospělých; 4. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platinu; 5. v monoterapii v první linii u metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 se skóre nádorového podílu (TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 6. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 7. v kombinaci s karboplatinou a (na)paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 8. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, 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; 9. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícími nebo refraktérním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 10. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 11. v monoterapii u 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 (CPS) ≥ 10 ; 12. v kombinaci s enfortumabem vedotinem v první linii u nesekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých; 13. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo nesekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 14. v monoterapii u recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$ a kteří progredují při chemoterapii obsahující platinu nebo po ní; 15. v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC) u dospělých; 16. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 17. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem rekurence po nefrektomii nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 18. Nádory MSI-H/dMMR. **Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělé s MSI-H nebo dMMR CRC:** - v první linii metastazujícího CRC, - po předchozí kombinované léčbě založené na fluoropyrimidinu u nesekovatelného nebo metastazujícího CRC; **Nádory kromě CRC, v monoterapii u následujících MSI-H nebo dMMR nádorů u dospělých:** - pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, - nesekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 19. v kombinaci s chemoterapií na bázi platinu a fluoropyrimidinu v první linii u lokálně pokročilého nesekovatelného nebo metastazujícího karcinomu jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 ; 20. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě u dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triple-negativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 21. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního nesekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; *22. v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem v první linii u primárního pokročilého nebo recidivujícího endometriálního karcinomu u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu; 23. v kombinaci s lenvatinibem u pokročilého nebo recidivujícího 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 kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii; *24. v kombinaci s chemoradioterapií (zevní radioterapií následovanou brachyterapií) u lokálně pokročilého karcinomu děložního hrdla stadia III - IVA dle FIGO 2014 u dospělých, kteří dosud nepodstoupili definitivní léčbu; 25. v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 26. v kombinaci s trastuzumabem, fluoropyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu v první linii u lokálně pokročilého nesekovatelného nebo metastazujícího HER2- pozitivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 27. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluoropyrimidin a platinu v první linii u lokálně pokročilého nesekovatelného nebo metastazujícího HER2- negativního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 28. v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou v první linii u lokálně pokročilého nesekovatelného nebo metastazujícího karcinomu žlučových cest u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u pediatrických pacientů ve věku od 3 let vyše s cHL nebo pacientů od 12 let vyše s melanomem je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (bw - *bodyweight*) (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. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s enfortumabem vedotinem má být přípravek KEYTRUDA podáván po enfortumabu vedotinu, pokud jsou podány ve stejný den. U lokálně pokročilého karcinomu děložního hrdla mají být pacienti léčeni přípravkem KEYTRUDA konkomitantně s chemoradioterapií a následně přípravkem KEYTRUDA v monoterapii. Pacienti je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresi 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 zvýšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresi nemoci se doporučují léčit dál, dokud se progresi nepotvrdí. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dávkování přípravků v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvláště se přerušovaným podáváním pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím toxicitě stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substitucí. Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutno zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně, by bylo pozorováno 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 ($\geq 1/10$):** infekce močových cest, anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, ***zvážat**, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolest, myozitida, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST, lipázy a kreatininu v krvi; **Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):** pneumonie, leukopenie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalémie, hyponatremie, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, pankreatitida, gastritida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, artritida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilirubinu a amylázy v krvi. Udána vždy nejvyšší frekvence výskytu. Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujícími imunitně zprostředkovanými nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v tabulce 1 SPC uvedeno jinak. Podrobnější informace o výskytu a úpravách dávky při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem, lenvatinibem či enfortumabem vedotinem viz SPC přípravků. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu by měla být hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normální doba nemá být delší než 7 dní při 2 až 8 °C nebo než 12 hodin při pokojové teplotě, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** Jedna 10ml injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 21. 10. 2024. RCN 000026493-CZ; 000026604-CZ. **Způsob výdeje:** Vzácn na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,5,6,7,9,10,13,16,17,18-pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1. linii,20,21,23,25), více na www.sukl.cz.

* Věnujte, prosím, pozornost změnám v informacích o léčivém přípravku.

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku, který naleznete na stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://ema.europa.eu/> nebo u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5 - Česká republika, Tel.: +420 233 010 111, dproc_czechslovak@merck.com, www.msdl.cz

Reference: 1. SPC přípravku KEYTRUDA[®] na www.sukl.cz.

Editorial

Výzkumu mikroRNA u nádorových onemocnění se kontinuálně věnujeme již od roku 2006, a proto nás velmi těší, že Nobelova cena za fyziologii nebo medicínu byla v roce 2024 udělena Viktoru Ambrosovi a Garymu Ruvkunovi za jejich zásadní objev mikroRNA jako nové úrovně regulace genové exprese. Jejich práce znamená jeden z klíčových milníků v molekulární biologii a genomice, neboť přinesla zcela nový pohled na mechanismy, jimiž jsou geny v buňkách regulovány. Významně tím posunula naše chápání mnoha buněčných procesů, které byly do té doby zahaleny tajemstvím.

Objev mikroRNA je rovněž nádherným příkladem významu dlouhodobé vědecké spolupráce. V době, kdy se moderní věda stále častěji potýká s konkurenčním tlakem mezi jednotlivými výzkumnými týmy, je společná cesta Ambrose a Ruvkuna inspirací. Oba začali svůj výzkum již v druhé polovině 80. let v laboratoři profesora Roberta Horvitze na Massachusetts Institute of Technology, kde se setkali jako postdoktorandi. Společně se zaměřili na stu-

dium genů regulujících vývoj háďátka obecného (*Caenorhabditis elegans*), přičemž z jednoho z těchto genů se nakonec stala historicky první popsaná mikroRNA – lin-4. Tento průlom publikovali v roce 1993 v prestižním časopise Cell.

Objev mikroRNA zásadně změnil naše chápání genové regulace. Tyto malé nekódující molekuly RNA se ukázaly být klíčovými hráči v jemném a efektivním řízení genové aktivity, a to nejen za normálních fyziologických podmínek, ale také v situacích stresu či patogeneze lidských nemocí. V lidském genomu je popsáno pouze asi 2 000 mikroRNA. Tyto mikroRNA ovšem dokážou regulovat téměř všechny z 20 000 kódujících genů. To je důvod, proč jsou mikroRNA nazývány „malými molekulami s velkým dopadem“.

Pro nás, kteří se této oblasti výzkumu věnujeme, je stále fascinující sledovat, jak širokou škálu biologických procesů – od embryonálního vývoje přes imunitní reakce až po stárnutí – mikroRNA ovlivňují. Jejich význam však překračuje hranice základního výzkumu. Deregulace mikroRNA byla spojena s mnoha lid-

skými nemocemi, včetně nádorových onemocnění, kde nejenže umožnila daleko lepší pochopení jejich molekulární patologie, ale také otevřela cestu k novým diagnostickým a terapeutickým přístupům. Pokusy o terapeutické využití mikroRNA u nádorových onemocnění sice zatím nedospěly do pozdních fází klinických studií a některé studie byly zastaveny pro toxické vedlejší účinky, ale klinický výzkum je zde velice intenzivní, stejně jako v oblasti mikroRNA diagnostiky.

Práce Viktora Ambrose a Garyho Ruvkuna nepochybně patří k těm objevům, které nejen rozšiřují naše vědecké poznání, ale otevírají dveře novým možnostem v biomedicíně. Udělení Nobelovy ceny za jejich přínos je tak zcela zaslouženým uznáním. Jejich objev, učiněný v 90. letech, je zároveň připomínkou, že molekulární biologie stále skrývá mnoho překvapení a příležitostí pro budoucí generace vědců. Inspirací byl i pro nás.

*prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.*

Obsah | Contents

Editorial

Slabý O., Svoboda M.

403

PŘEHLEDY | REVIEWS

Diagnosticko-terapeutický management plicních nodulů

Diagnostic-therapeutic management of pulmonary nodules

Červeňák V., Chovanec Z., Berková A., Resler J., Hanslík T., Kelblová M., Novosádová K., Weiss V., Bílek O., Vaníček J.

408

Autoimunitní pankreatitida jako rizikový faktor karcinomu pankreatu

Autoimmune pancreatitis as a risk factor of pancreatic cancer

Solil D., Dítě P., Kianička B., Bojková M., Uvírová M., Přecechtělová M., Dolina J.

420

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Léčebná kombinace obinutuzumabu, bendamustinu a dexametazonu dosáhla u pěti pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií hlubší léčebné odpovědi než předchozí linie léčby

The treatment combination of obinutuzumab, bendamustine and dexamethasone achieved a deeper response than the previous line of treatment in five patients with Waldenström's macroglobulinemia

Adam Z., Pour L., Krejčí M., Sandecká V., Štork M., Boichuk I., Král Z.

427

Current real-world evidence on characteristics and treatment patterns of lung cancer in the single cancer center in the Czech Republic – data from Masaryk Memorial Cancer Institute registry in 2018–2022

Aktuální klinické charakteristiky a léčebné postupy karcinomu plic v onkologickém centru v České republice z reálné praxe – data z registru Masarykova onkologického ústavu z let 2018–2022

Bílek O., Selingerová I., Kysela M., Jedlička V., Kazda T., Berkovcová J., Turčáni, P., Poprach A., Kiss I., Svoboda M., Zdražilová-Dubská L.

433

Chemoterapie jako optimální léčebná možnost po selhání imunoterapie a cílené léčby u pokročilého a generalizovaného maligního melanomu

Chemotherapy as an optimal treatment option after failure of immunotherapy and targeted therapy in advanced and metastatic melanoma

Šulc D.

445



OPDIVO[®]
(nivolumab)

VELKÉ PLUS PRO ONKOLOGICKÉ PACIENTY v monoterapii nebo jako kombinovaná léčba



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:** **Melanom:** v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let. **Adjuvantní léčba melanomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s melanomem stadia IIB nebo IIC nebo 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. **Neoadjuvantní léčba NSCLC:** v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k neoadjuvantní léčbě dospělých s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy, jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$. **Maligní mezoteliom plevry (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 progresujícího 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 fluoropyrimidinu u dospělých. **Uroteliální karcinom (UC):** monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty; v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo metastazujícím UC. **Adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s uroteliálním karcinomem postižujícím svalovinu (MIUC) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. **Skvamózní karcinom jícnu (ESCC):** monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu a platiny; v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. **Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junctce (EJ nebo GEJ):** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EJ nebo GEJ po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. **Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junctce (GEJ) nebo jícnu:** v kombinaci s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu 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:** **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 melanomu 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny, u adjuvantní léčby EJ nebo GEJ 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. **Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC.** **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 (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. **Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC.** **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 (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, 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:** **Neoadjuvantní léčba NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi platiny ve 3 kyclech. **ESCC:** 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny i.v. infuzí (30 min) s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny nebo 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny. **Adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s cisplatinou a gemcitabinem každé 3 týdny po dobu až 6 cyklů, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (30 min) každé 4 týdny. 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, UC v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progresu nebo nepříjatelné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SmPC. **Způsob podání:** Pouze jako i.v. infuze. **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. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním procesem a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. 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, lymfopenie, anémie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, bolest hlavy, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, únava, horečka, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, kreatininu, lipázy, amylázy, a dále také hyponatremie, hypoalbuminémie, hyperkalcémie, hypokalcémie, hypomagnezémie, hypokalcémie a hyperkalcémie. **Více podrobnosti k NÚ, zvláště v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, viz SmPC.** **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. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzavěrem a tmavě modrým, resp. sedým odtrhovacím víčkem; 12 ml nebo 24 ml koncentrátu ve 25ml injekční lahvičce s uzavěrem a modrým, resp. červeným odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEEG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-004. **Datum první registrace:** 19. 06. 2015. **Datum poslední revize textu:** červen 2024.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. 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, v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií a v neoadjuvanci, klasický Hodgkinův lymfom, skvamózní karcinom hlavy a krku, kolorektální karcinom v kombinaci s ipilimumabem, karcinom jícnu nebo GEJ v adjuvanci, uroteliální karcinom postižující svalovinu v adjuvanci, pokročilý skvamózní karcinom jícnu v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií a adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci s chemoterapií. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/13, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

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

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

- Úspěšná léčba relapsu Waldenströmovy makroglobulinemie inhibitory proteazomu (bortezomibem a následně ixazomibem) v kombinaci s rituximabem a dexametazonem. Popis případu a přehled přínosu inhibitorů proteazomu pro Waldenströmou makroglobulinemii** 451
- Successful treatment of relapsed Waldenström's macroglobulinemia with proteasome inhibitors (bortezomib and subsequently ixazomib) in combination with rituximab and dexamethasone. A case report and review of the of proteasome inhibitors in Waldenström's macroglobulinemia
- Adam Z., Krejčí M., Pour L., Weinbergerová B., Sandecká V., Štork M., Boichuk I., Řehák Z., Keřkovský M., Koukalová R., Zdražilová-Dubská L., Čechová B., Král Z.

- An atypical presentation of bronchogenic cyst** 463
- Atypická prezentace bronchogenní cysty
- Matsumoto H., Hasegawa S., Maezawa Y., Okauchi S., Ohara G., Iguchi K., Kawai H., Takayashiki N., Satoh H.

AKTUALITY Z NÚVR | NUVR REPORTS 469

AKTUALITY Z BOD | BOD REPORTS

- Realita léčby kolorektálního karcinomu v roce 2024** 472

AKTUALITA Z CACR MEETING 2024 | CACR MEETING 2024 REPORT

- Inovativní možnosti prevence a záchytu karcinomu plic** 478

AKTUALITA Z KONGRESU ESMO 2024 | ESMO 2024 REPORT

- Nové perspektivy léčby pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu** 481



TUKYSA[®]

tucatinib

50mg | 150mg tablety

ÚHRADA od 1. 9. 2023¹

NOVÝ STANDARD PŘEŽITÍ

u nemocných s metastatickým HER2+ karcinomem prsu po 2 anti-HER léčebných režimech

V kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem²

Reference:

1. NPM Rozhodnutí Tukysa, Sp. zn. SUKLS67472/2022, sukl.cz. 2. TUKYSA (tucatinib) SmPC. Červenec 2024. HER2: receptor-2 pro lidský epidermální růstový faktor



Zkrácená informace o léčivém přípravku TUKYSA

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.**

Název přípravku: TUKYSA 50 mg potahované tablety, TUKYSA 150 mg potahované tablety. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** TUKYSA 50 mg potahované tablety. Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg tucatinibu. TUKYSA 150 mg potahované tablety. Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg tucatinibu. **Pomocné látky se známým účinkem:** jedna potahovaná tableta 150 mg obsahuje 27,64 mg sodíku a 30,29 mg draslíku. Dávka 300 mg přípravku TUKYSA obsahuje 55,3 mg sodíku a 60,6 mg draslíku. **Indikace:** přípravek TUKYSA je indikován v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem k léčbě dospělých pacientů s HER2 pozitivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí anti HER2 léčebné režimy. **Dávkování a způsob podání:** léčba přípravkem TUKYSA má být zahájena a prováděna lékařem, který má zkušenosti s podáváním protinádorových léčivých přípravků. **Dávkování:** doporučená dávka tucatinibu je 300 mg (dvě 150 mg tablety) užívaná dvakrát denně nepřetržitě v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem. Informace o souběžně podávaném trastuzumabu a kapecitabinu naleznete v příslušném SmPC. Jednotlivé komponenty léčby lze podávat v jakémkoli pořadí. Léčba přípravkem TUKYSA má pokračovat až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. **Vynechaná dávka:** jestliže pacient vynechá dávku, má užít další dávku podle pravidelného časového rozvrhu. **Úprava dávky:** doporučené úpravy dávky tucatinibu pro pacienty s nežádoucími účinky jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3 SmPC. **Zvláštní populace:** *Porucha funkce jater:* u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (stupeň C podle Child-Pughovy klasifikace) se doporučuje snížit počáteční dávku na 200 mg perorálně dvakrát denně. *Pediatrická populace:* bezpečnost a účinnost přípravku TUKYSA u pediatrických pacientů nebyla stanovena. **Způsob podání:** přípravek TUKYSA je určen k perorálnímu podání. Tablety se musí polykat vcelku a před polknutím se nesmí drtit, dělit ani kousat. Přípravek TUKYSA se má užívat přibližně ve 12hodinových odstupech každý den ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla. Přípravek TUKYSA je možné užít současně s kapecitabinem. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Laboratorní testy:** *Zvýšené ALT, AST a bilirubin:* ALT, AST a celkový bilirubin je třeba sledovat každé tři týdny nebo podle klinické indikace. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba léčbu přerušit, poté snížit dávku nebo léčbu trvale ukončit. *Zvýšený kreatinin bez poruchy funkce ledvin:* byly pozorovány zvýšené hodnoty kreatininu v séru (průměrné zvýšení o 30 %) v důsledku inhibice renálního tubulárního transportu kreatininu bez postižení glomerulární funkce. Pro zjištění případného narušení funkce ledvin lze zvážit použití alternativních markerů. **Průjem:** během léčby tucatinibem byl hlášen průjem, včetně závažných příhod, jako je dehydratace, hypotenze, akutní poškození ledvin a úmrtí. Pokud se vyskytne průjem, je třeba podávat antidiarika podle klinické indikace. U stupně závažnosti průjmu ≥ 3 je třeba léčbu tucatinibem přerušit, poté snížit dávku nebo léčbu trvale ukončit. Medikamentózní léčbu je třeba okamžitě zahájit také v případě přetrvávajícího souběžného průjmu 2. stupně se souběžnou nauzeou a/nebo zvracením ≥ 2 . stupně. Podle klinické indikace se mají provést diagnostické testy pro vyloučení infekčních příčin průjmu 3. nebo 4. stupně nebo průjmu jakéhokoli stupně s komplikujícími projevy (dehydratace, horečka, neutropenie). **Embryofetální toxicita:** na základě zjištění studií na zvířatech a mechanismu účinku může mít tucatinib škodlivé účinky na plod, pokud je podáván těhotným ženám. Pro doporučení viz bod níže. Současné užívání jiných léčivých přípravků by mělo být pečlivě zhodnoceno kvůli možným interakcím mezi tucatinibem a substráty CYP3A, CYP2C8 a P-gp (včetně citlivých substrátů, které se absorbují ve střevě). Informace o doporučeném vyvarování se a snížení dávky, aby se minimalizovala potenciální závažná/život ohrožující zvýšená toxicita nebo snížená aktivita, naleznete v SmPC přípravku TUKYSA. **Informace o pomocných látkách:** tento léčivý přípravek obsahuje 55,3 mg sodíku v dávce 300 mg. To odpovídá 2,75 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Tento léčivý přípravek obsahuje 60,6 mg draslíku v dávce 300 mg. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** tucatinib je primárně metabolizován prostřednictvím CYP2C8. Tucatinib je inaktivátorem CYP3A na metabolickém základě a inhibuje renální transportéry metforminu a kreatininu. Tucatinib je substrátem P-gp. **Fertilita, těhotenství a kojení:** tucatinib může mít škodlivé farmakologické účinky na těhotné ženy a/nebo plod/novorozence, pokud je podáván ženám během těhotenství. Ženám ve fertilním věku je nutné doporučit, aby zabránily otěhotnění a používaly účinnou antikoncepci během léčby a nejméně 1 týden po ukončení léčby. Pacientům mužského pohlaví s partnerkami ve fertilním věku je nutné rovněž doporučit, aby používali účinnou metodu antikoncepce během léčby a nejméně 1 týden po ukončení léčby. Není známo, zda se tucatinib/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem TUKYSA přerušeno. V kojení lze pokračovat 1 týden po ukončení léčby. Na základě zjištění studií na zvířatech může tucatinib narušit fertilitu u žen v reprodukčním věku. **Nežádoucí účinky:** epistaxe, průjem, nauzea, zvracení, stomatitida, vyrážka, artralgie, zvýšení AST, zvýšení ALT, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, snížení hmotnosti (velmi časté, $\geq 1/10$ pacientů). Pro kompletní přehled nežádoucích účinků si přečtěte Souhrn údajů o přípravku TUKYSA. **Předávkování:** na předávkování neexistuje žádné specifické antidotum a přínos hemodialýzy při léčbě předávkování tucatinibem není znám. V případě předávkování je třeba léčbu tucatinibem přerušit a aplikovat obecná podpůrná opatření. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EELI, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/20/1526/001-002 **Datum první registrace:** 11. února 2021. **Datum revize:** 24. července 2024. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Nahlásit nežádoucí účinek je možné též přímo společnosti Seagen prostřednictvím e-mailu: medinfoEU@seagen.com nebo lokálnímu zastoupení společnosti Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swixxbiopharma.com nebo telefonou: +420 242 434 222

Datum přípravy dokumentu: 07/2024

Diagnosticko-terapeutický management plicních nodulů

Diagnostic-therapeutic management of pulmonary nodules

Červeňák V.¹, Chovanec Z.², Berková A.², Resler J.², Hanslík T.², Kelblová M.¹, Novosádová K.¹, Weiss V.³, Bílek O.⁴, Vaníček J.¹

¹ Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

² I. chirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³ I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny a v Brně

⁴ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Rakovina plic je jednou z nejčastějších příčin úmrtí na celosvětové úrovni, přičemž její incidence i mortalita jsou výrazně ovlivněny stárnutím populace a změnami v prevalenci rizikových faktorů. Plicní noduly, často detekované náhodně při zobrazovacích vyšetřeních, představují významnou diagnostickou výzvu, jelikož mohou signalizovat benigní i maligní procesy. Správná diagnostika a management těchto nodulů jsou proto zásadní pro optimalizaci klinických výsledků. **Cíl:** Tento článek poskytuje komplexní přehled diagnostických a terapeutických postupů u plicních nodulů se zaměřením na hodnocení maligního potenciálu na základě morfologie, velikosti a růstového potenciálu nodulů. Diskutovány jsou také rizikové faktory, které ovlivňují rozhodovací proces, jako je kouření, věk a expozice karcinogenům. Dále jsou detailně rozebrána klíčová doporučení Fleischnerovy společnosti a British Thoracic Society. Článek analyzuje přínosy moderních zobrazovacích metod, vč. využití umělé inteligence (AI) v diagnostice plicních nodulů. AI technologie, zejména techniky hlubokého učení, vykazují vysokou přesnost v detekci a hodnocení maligního rizika, přičemž jejich využití je stále doplňkem odborného klinického posouzení. Závěrem článek zdůrazňuje význam multidisciplinárního přístupu v diagnostice a léčbě plicních nodulů a také zmiňuje implementaci pilotního screeningového programu rakoviny plic v ČR, který je zaměřen na časný záchyt onemocnění. Tento program má potenciál významně snížit mortalitu spojenou s rakovinou plic a zlepšit prognózu pacientů.

Klíčová slova

plicní nodule – CT – management plicních nodulů – dispenzarizace – rakovina plic

Summary

Background: Lung cancer is one of the leading causes of death worldwide, with incidence and mortality significantly affected by population ageing and changes in the prevalence of risk factors. Lung nodules, which are often detected incidentally on imaging studies, pose a significant diagnostic challenge as they may indicate both benign and malignant processes. Correct diagnosis and management of these nodules is therefore essential to optimize clinical outcomes. **Purpose:** This article provides a comprehensive review of diagnostic and therapeutic approaches to pulmonary nodules, focusing on the assessment of malignant potential based on nodule morphology, size and growth potential. Risk factors influencing the decision-making process such as smoking, age and exposure to carcinogens are also discussed. In addition, key recommendations from the Fleischner Society and the British Thoracic Society are discussed in detail. The article analyses the benefits of modern imaging techniques, including the use of artificial intelligence (AI) in the diagnosis of lung nodules. AI technologies, particularly deep learning techniques, have shown high accuracy in detecting and assessing malignancy risk, and their use is increasingly complementary to expert clinical judgement. Finally, the article highlights the importance of a multidisciplinary approach to the diagnosis and management of lung nodules, and also mentions the implementation of a pilot lung cancer screening programme in the Czech Republic aimed at early detection of the disease. This programme has the potential to significantly reduce lung cancer mortality and improve patient prognosis.

Key words

pulmonary nodule – CT – pulmonary nodule management – dispensary – lung cancer

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. Zdeněk Chovanec
I. chirurgická klinika LF MU
a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 664/53
602 00 Brno
e-mail: zdenek.chovanec@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 6. 2024

Přijato/Accepted: 27. 8. 2024

doi: 10.48095/ccko2024408

Úvod

Podle zprávy WHO z roku 2020 je rakovina druhou nejčastější příčinou úmrtí na světě a hlavní příčinou úmrtí před dovršením 70 let věku [1,2]. Globální zátěž spojená s výskytem rakoviny a její smrtelnost se zvyšuje v důsledku stárnutí populace, jejího růstu a změn v prevalenci klíčových rizikových faktorů, které jsou často spojeny se socioekonomickým rozvojem [1]. V roce 2020 byla rakovina plic celosvětově druhou nejčastější onkologickou diagnózou s 11,4 % všech případů a představovala 18,0 % všech úmrtí způsobených onkologickými onemocněními, což znamená, že každý desátý případ rakoviny a každé páté úmrtí na rakovinu bylo způsobeno rakovinou plic [2]. Pětileté přežití pacientů diagnostikovaných mezi lety 2010 a 2014 se ve většině zemí pohybuje mezi 10 a 20 %. Nicméně v některých zemích jsou hodnoty přežití vyšší – v Japonsku 33 %, v Izraeli 27 % a v Korejské republice 25 % [3].

V ČR byla rakovina plic v roce 2021 čtvrtou nejčastější onkologickou diagnózou, přičemž muži byli častěji postiženi než ženy v poměru 1,6 : 1 [4]. V mezinárodním srovnání se ČR v roce 2021 umístila na 28. místě z hlediska incidence a na 21. místě z hlediska úmrtnosti [4,5]. Více než 65 % nově diagnostikovaných případů bylo odhaleno v pozdním stadiu, což přispělo k 5letému přežití pouze ve 21,5 % případů [5].

Plicní noduly, často detekované náhodně při CT hrudníku, představují diagnostickou výzvu. Jejich etiologie může zahrnovat infekce, zánětlivé procesy, granulomy, primární nebo sekundární

nádorové onemocnění [6]. Výskyt těchto náhodných nálezů (incidentalomy), zvláště u kuřáků nad 50 let, uvádí literatura v rozmezí 15–30 % [7], některé studie až 50 % (tab. 1) [8].

Včasná a přesná diagnostika plicních nodulů je esenciální pro efektivní klinický management a prognózu pacientů. Neadekvátní zhodnocení mohou vést k nadměrnému sledování a nadbytečným invazivním zákrokům (overtreatmentu), nebo naopak k prodlení a nezahájení adekvátní léčby se všemi negativními důsledky pro pacienta.

Klíčovým faktorem diagnostiky je odhad pravděpodobnosti malignity nodulu založený na velikosti, morfologii, růstovém potenciálu, přítomnosti kalcifikací, tukové složky, spikulací a samozřejmě na zdravotním profilu a rizikových faktorech pacienta. Významně do této problematiky promlouvají data z velkých screeningových studií a odborných společností. Fleischner Society (FS), založená v roce 1969, je mezinárodní multidisciplinární organizace zaměřená na studium nemocí hrudníku, především plic, s důrazem na výzkum a využití zobrazovacích metod. Publikuje směrnice pro klinickou praxi v oblasti diagnostiky a léčby plicních nemocí, které jsou ve zdravotnické komunitě široce uznávány [9]. British Thoracic Society (BTS), založená v roce 1982, je britská profesní organizace, která podporuje výzkum, vzdělávání a tvorbu směrnic pro lékaře a zdravotníky pracující v oblasti respirační medicíny [10]. American College of Chest Physicians (ACCP), založená v roce 1935, je přední světová organizace zdravotnických profesionálů za-

měřená na prevenci, diagnostiku a léčbu nemocí hrudníku, vč. plicní onkologie. Publikuje odbornou literaturu a výzkumné práce, vydává směrnice pro klinickou praxi v oblasti plicního lékařství [11].

Příkladem jedné z nejznámějších screeningových studií s rozsáhlým souborem pacientů je studie NELSON se zaměřením na screening rakoviny plic pomocí nízkodávkového CT vyšetření (low-dose CT – LDCT) u silných kuřáků a bývalých kuřáků. Cílem studie bylo posoudit, zda pravidelný screening může snížit mortalitu způsobenou rakovinou plic. Výsledky, publikované v roce 2020, ukázaly významné snížení úmrtnosti na rakovinu plic o 24 % u mužů a až o 33 % u žen, kteří se zúčastnili pravidelného screeningu LDCT ve srovnání s kontrolní skupinou bez screeningu [12]. Pro zachování přehlednosti se další část textu bude věnovat doporučením FS a BTS.

Cílem této edukační review je poskytnout komplexní přehled o diagnostickém a terapeutickém managementu plicních nodulů, které se běžně nacházejí při zobrazovacích vyšetřeních. Tyto noduly jsou většinou benigní a nevyžadují další sledování nebo léčbu. Nicméně některé z nich mohou signalizovat raná stadia plicní rakoviny, což vyžaduje přesnou diagnózu a následnou léčbu. Článek zdůrazňuje význam hodnocení biologické povahy nodulů pomocí CT, přičemž se zaměřuje na rozdíly mezi solidními a subsolidními noduly.

Detailně jsou popsány klíčové sledované parametry, jako je velikost, růstový potenciál a morfologický charakter nodulů. Důležité je také posouzení rizikového profilu pacienta vč. faktorů jako věk, pohlaví, kouření, expozice karcinogenům a genetická predispozice. Text je doplněn názornou obrazovou dokumentací, přehlednými tabulkami a shrnující tabulkou pro ucelený a snadno pochopitelný přehled problematiky. Vedle hlavních témat článek také okrajově rozebírá problematiku screeningu karcinomu plic v ČR a detekce nodulů pomocí umělé inteligence (AI).

Tento přehled čerpá z nejnovějších doporučení FS a BTS, přičemž poskytuje důležité informace jak pro diagnostiku, tak pro následný klinický management plicních nodulů.

Tab. 1. Etiologie plicních nodulů.

maligní nádory	bronchogenní karcinom plic, lymfom, karcinoid, sarkom, plicní metastázy
benigní nádory	hamartom, chondrom, lipom, papilomatóza, benigní metastazující leiomyom plic
infekce	mykobakteriální infekce, absces plic, septické embolie, <i>Nocardia spp.</i> , hydatidová cysta, zánětlivý pseudotumor
autoimunitní onemocnění	revmatoidní artritida, granulomatóza s polyangiitidou
ostatní etiologie	okrouhlá atelektáza, intraparenchymové lymfatické uzliny, plicní fibróza, amyloidóza, lipoidní pneumonie

Jak přistupovat k pacientům s plicními noduly?

Základní diagnostickou technikou, jak bylo uvedeno výše, je nativní CT plic. Při podezření na maligní nodulus se mohou využít další diagnostické metody jako PET/CT, transtorakální nebo bronchoskopická biopsie či chirurgická resekce. Hodnocení rizika malignity ložiska musí být komplexní – zahrnující zdravotní profil pacienta (rizikové faktory) a charakteristiku nodulu na provedeném CT. Zhodnocení CT vyšetření a rizikosti pacientů s plicními noduly by mělo být prováděno multidisciplinárním týmem zahrnujícím radiology, plicní lékaře, onkology, hrudní chirurgy a anesteziology s odbornými znalostmi v oboru.

Rizikové faktory ze strany pacienta

Kouření tabáku

Jedná se o hlavní a dobře známý rizikový faktor pro vznik rakoviny plic, odpovědný za 85 % všech úmrtí souvisejících s touto nemocí [2,5]. Bývalí i současní kuřáci mají až 8× vyšší pravděpodobnost vývoje maligních nodulů ve srovnání s nekuřáky [13]. Riziko rakoviny plic je přímo úměrné množství spotřebovaného tabáku a délce doby kouření, přičemž žádná úroveň kouření není považována za bezpečnou. Navzdory snížení rizika po ukončení kouření zůstává pravděpodobnost vzniku rakoviny plic u bývalých kuřáků vyšší než u osob, které nikdy nekouřily [14]. Elektronické cigarety, ačkoliv jsou považovány za méně škodlivé než tradiční cigarety, přinášejí vlastní zdravotní rizika [15].

Věk pacienta

Představuje významný rizikový faktor pro rakovinu plic, její výskyt výrazně stoupá s přibývajícím věkem [2,4]. Nejvyšší incidence rakoviny plic v ČR byla zaznamenána u osob starších 65 let [4]. Tento trend reflektuje dlouhodobou expozici rizikovým faktorům, jako je kouření, a akumulaci genetických změn v buňkách vedoucí k vývoji nádorů. Pravděpodobnost vzniku rakoviny plic se průměrně zdvojnásobí s každou dekadou života [5].

Expozice karcinogenním látkám

Ať už se jedná o látky z přírodních zdrojů, znečištěného životního prostředí, lékař-

ské diagnostiky, nebo z pracoviště, jde o další významný rizikový faktor pro vznik rakoviny plic. Různé prachy, kovy a páry byly prokázány jako faktory zvyšující riziko rakoviny plic, přičemž kombinovaná expozice těmto látkám a cigaretovému kouři riziko ještě zvyšuje [16]. Příkladem jsou nekuřáci vystavení azbestu, kteří mají téměř dvojnásobné riziko vzniku rakoviny plic ve srovnání s lidmi, kteří nebyli těmto látkám vystaveni, zatímco u kuřáků se riziko zvyšuje až na devítinásobek [17].

Anamnéza plicního karcinomu

Je významným rizikovým faktorem pro vznik druhého primárního plicního karcinomu [18]. Pacienti, kteří prodělali chirurgickou resekci nemalobuněčného plicního karcinomu ve stadiu I, mají téměř 7× vyšší riziko vzniku druhého plicního karcinomu v prvním roce po operaci a 4× vyšší riziko i 10 let po operaci [19]. Riziko zůstává významné i dlouhodobě po léčbě prvního karcinomu [19]. Pacienti s historií karcinomu hlavy a krku nebo jiných nádorů spojených s kouřením, jako jsou karcinomy močového měchýře nebo pankreatu, mají zvýšené riziko vývoje primárního plicního karcinomu [20]. Plicní karcinom je také častým následkem u pacientů po léčbě Hodgkinovy choroby a je častý u pacientů s ne Hodgkinovými lymfomy [21,22]. Rodinná anamnéza plicního karcinomu zvyšuje riziko vývoje této nemoci. Osoby s příbuznými prvního stupně postiženými touto nemocí mají dvojnásobné riziko. Riziko narůstá s počtem postižených členů rodiny, zejména pokud byli diagnostikováni v mladším věku [23].

Chronické plicní komorbidity

Patří sem chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a idiopatická plicní fibróza, jsou silně a nezávisle spojeny s vyšším rizikem rakoviny plic, a to i přes společný rizikový faktor kouření [24]. V Národní studii plicního screeningu (National Lung Cancer Screening Trial – NLST) bylo zjištěno, že účastníci s CHOPN měli dvojnásobné riziko vzniku plicního karcinomu ve srovnání s osobami s normálními plicními funkcemi [25]. Zvýšené riziko bylo také nezávisle spojeno

s přítomností emfyzému na CT snímcích hrudníku, i po úpravě průtokových plicních parametrů [24]. Odhadovaný výskyt rakoviny u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou je asi 10 % [26], což naznačuje, že samotná fibróza může přispět k vývoji karcinomu prostřednictvím dosud neznámých mechanismů.

Genetické aspekty a familiární výskyt rakoviny plic

Genetické predispozice spolu s vlivem kouření a průmyslových škodlivin významně přispívají k výskytu rakoviny plic. Zatímco většina případů zvýšeného rizika v rámci rodiny vyplývá z kumulace těchto faktorů, familiární výskyt může být vzácně spojen se zárodečnými mutacemi v genech jako *TP53*, *APC*, *RB1*, *NF2* a *MSH2*. Syndrom Li-Fraumeni, způsobený mutací *TP53*, výrazně zvyšuje riziko různých nádorů, vč. plicních. Sporadické případy rakoviny plic jsou polygenně determinované a často zahrnují dosud neznámé geny.

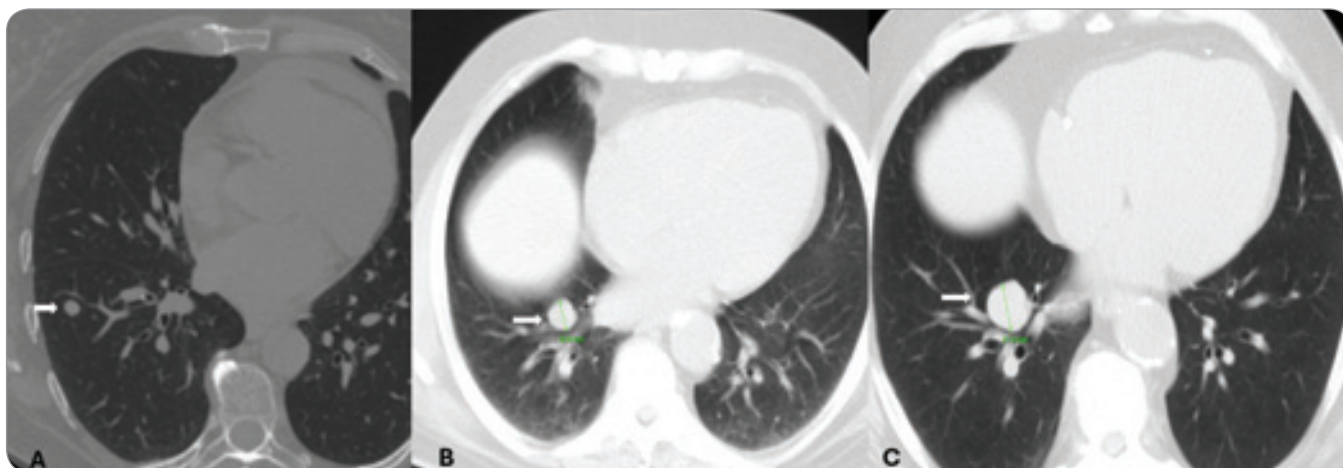
Pokud je rakovina plic diagnostikována u jednoho člena rodiny, riziko pro ostatní se zvyšuje zhruba 1,5× oproti běžné populaci. Toto riziko dále roste s počtem postižených osob v rodině; pokud dvě osoby onemocní, riziko pro další členy rodiny stoupá na 1,8násobek.

Radiologické zhodnocení nodulů

Pro přesné hodnocení plicních nodulů jsou nezbytné tenké CT řezy, ideálně v submilimetrovém rozlišení. Tloušťka řezu by neměla překročit 1 mm, což zajišťuje izotropní zobrazení umožňující multiplanární rekonstrukce bez ztráty obrazové kvality. Hodnocení je prováděno jak v plicním, tak v mediastinálním okně pro identifikaci odlišných denzitních složek nodulů. Pomocná může být také technika maximum intensity projection (MIP), která zvýrazňuje malé plicní noduly spojením voxelů s nejvyšší denzitou [27].

Velikost nodulu

Je primárním faktorem v hodnocení rizika malignity. Noduly < 6 mm mají obecně nízké riziko vzniku rakoviny, zatímco u nodulů > 8 mm výrazně narůstá pravděpodobnost malignity. Toto kritérium se aplikuje jak na solitární



Obr. 1. A) axiální CT scan se solitárním, solidním, hladce ohraničeným nodulem v S6 dolního laloku vpravo. Histologicky se jednalo o hamartom. B), C) Axiální scany s hladce ohraničeným, solidním ložiskem u stejného pacienta s odstupem 12 let. Vzhledem k velikostní progresi z 16 na 22 mm a PET pozitivitu bylo resekováno. Histologie potvrdila typický karcinoid.

solidní noduly, tak i na mnohočetné noduly [8,9].

Měření se provádí buď jako největší rozměr v jedné rovině, objem, nebo střední průměr. FS doporučuje použití středního průměru získaného z nejdelší a nejkratší osy ve stejném místě v axiální rovině [9]. Tento parametr lépe koreluje s objemem nádoru, obzvláště u oválných nodulů [9]. Měření elektronickým pravítkem má určitou variabilitu mezi různými hodnotiteli i u jednoho hodnotitele. Proto FS doporučuje zhodnotit růst ložiska, dojde-li ke zvětšení průměru alespoň o 2 mm [9].

Nejpřesnější je volumetrické měření nodulů. Přináší výhody v přesnosti odhadu trojrozměrné struktury umožňující výpočet času zdvojnásobení objemu (volume doubling time – VDT), snižuje chybu měření mezi více hodnotiteli [28]. Pro ověření růstu objemu nodulu je třeba, aby nově naměřená hodnota přesáhla 25 % původního objemu. Změny objemu < 25 % mohou být důsledkem variability zobrazení, obzvláště u menších lézí [29]. Malé změny v rozměrech mohou naznačovat významný nárůst objemu. Volumetrické měření umožňuje detekci růstu přesněji než sledování jednotlivých rozměrů, protože 25% zvýšení rozměru sférického nodulu znamená výrazný nárůst jeho celkového objemu [29].

Klasifikace FS z roku 2017 definuje plicní nodule jako okrouhlou opacitu obklopenou plicním parenchymem

o velikosti ≤ 3 cm. Zatímco léze > 3 cm jsou považovány za masy, které mají velmi suspektní maligní potenciál a měly by být histologicky verifikovány.

Denzita nodulu

Je klíčovým znakem, který noduly diferencuje na solidní a subsolidní léze.

- Solidní noduly jsou nejčastějším typem nodulů, mají homogenní měkkotkáňovou denzitu. Jejich etiologie je velmi široká, od pozánětlivých granulomů až po primární plicní karcinom (obr. 1) [8,15].
- Subsolidní noduly se dále dělí na dvě skupiny:
 - čisté ground glass noduly (pure ground glass) mají typickou denzitu mléčného skla, která nezakrývá struktury plicního parenchymu, jako jsou cévy a bronchy (obr. 2A);
 - částečně solidní noduly (part-solid) jsou nehomogenní, obsahují solidní složku a také ground glass složku (obr. 2B).

Částečně solidní noduly v plicích mohou představovat přítomnost minimálně invazivního adenokarcinomu (MIA), který se vyznačuje primárně lepidickým vzorcem růstu. Tyto noduly jsou rovněž spojovány s invazivním adenokarcinomem, zejména s lepidicky převažujícím subtypem. Podle studií International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) / American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory

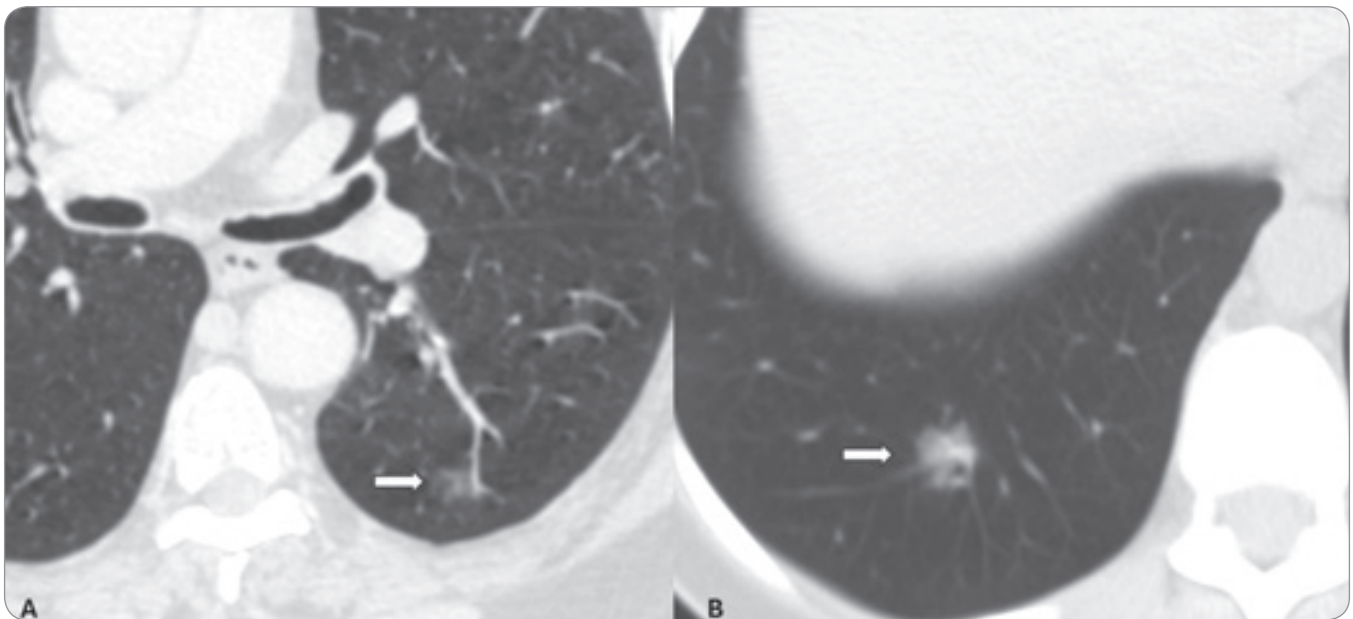
Society (ERS) [30] primární adenokarcinomy plic korelují na patologické úrovni se subsolidními noduly viditelnými na CT. Pure ground glass noduly představují preinvazivní formy adenokarcinomu plic. Jedná se o atypickou adenomatózní hyperplazii a adenokarcinom *in situ* (AIS). Tyto formy jsou také známy lepidickým neoplastickým růstem, který představuje růst nádorových buněk kolem alveolů bez invaze do stromatu, lymfatických cest nebo pleury [30]. Vzhledem k tomu, že radiologický obraz nodulů na CT koreluje s patologickými nálezy, může mít tento obraz potenciálně prediktivní význam pro prognózu pacienta [30].

Růstový potenciál nodulu

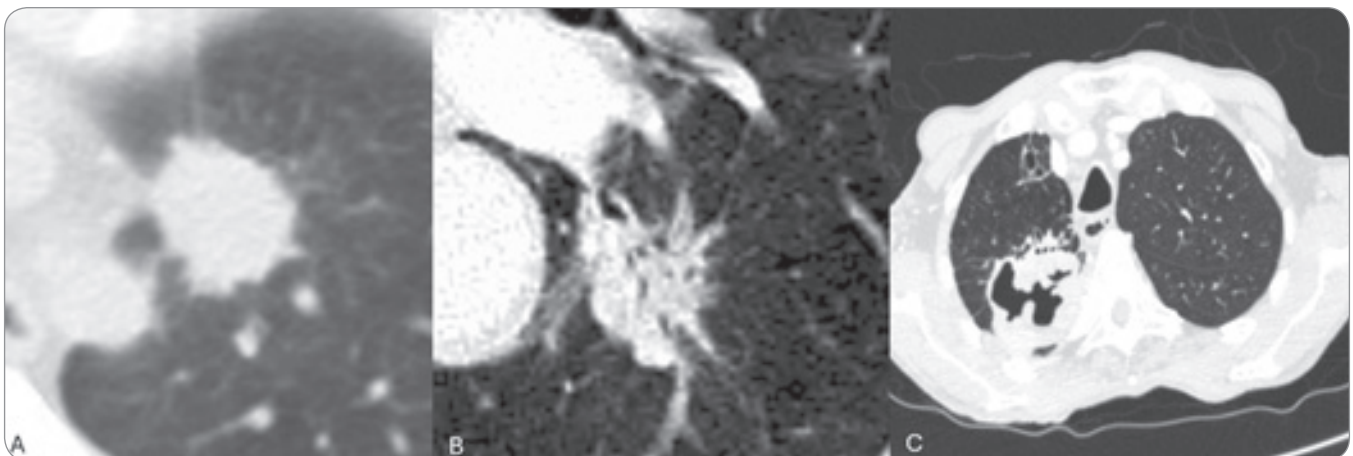
Jde o další klíčový indikátor malignity. Je důležité srovnávat předchozí zobrazení. VDT je citlivým ukazatelem rychlosti růstu [31]. Jedna VDT odpovídá 26 % nárůstu průměru nodulu. Většina plicních karcinomů má VDT ≤ 400 dnů, s nejvyšším rizikem malignity u VDT < 100 dnů [31]. Ale ani VDT > 400 dnů nevyklučuje malignitu. Studie autorů Horeweg et al. ukazuje, že pravděpodobnost malignity je zvýšená u VDT v rozmezí 400–600 dní, přičemž plicní karcinom byl diagnostikován u 1 % pacientů s VDT > 1 000 dní [31].

Počet nodulů

Plicní noduly mohou být solitární nebo mnohočetné. Studie NELSON ukázala, že



Obr. 2. Axiální CT scany. A) Čistý ground glass nodule (pure ground glass); B) částečně solidní nodule (part-solid).



Obr. 3. A), B) Axiální CT řezy v plicním okně s ložiskem s nepravidelnými okraji, spikulacemi na obrázku B s bronchogramem. V obou případech se jednalo o nemalobuněčný plicní karcinom. C) Kavitujiící spinocelulární karcinom plic s nepravidelně tlustou stěnou.

u poloviny osob byl zjištěn solitární nodule [14], zatímco jiné studie našly průměrně 5–7 nodulů na osobu na začátku screeningů [33]. Je klíčové posuzovat každý nodule zvlášť, jelikož i při přítomnosti maligního hlavního nodulu mohou být ostatní noduly benigní a naopak [34]. Každoročně se u 3–13 % účastníků screeningů objevují nové noduly, převážně solidní [35]. Nové subsolidní noduly se vyskytují v holandsko-belgické screeningové studii během tří screeningových kol v 0,9 % [3]. Jsou nejčastěji zánětlivého původu, přičemž 67 % těchto nových nodulů regreduje nebo se zmenšuje při dalším CT vyšetření.

Maligní znaky nodulu

Mezi ně patří např. spikulace a nerovné nebo nepravidelné okraje, přičemž zvyšují pravděpodobnost malignity [33]. Výskyt karcinomu je častější v horních lalocích plic a lokalizace nodulu v této oblasti je považována za další rizikový faktor [33].

Další charakteristiky naznačující malignitu jsou pleurální vklínění, kde nodule deformuje pleuru, konvergenci krevních cév směřujících k nodulu a vzduchové bronchogramy, kavitace (Joresova kaverna) s nepravidelnou tlustou stěnou a se sytící se solidní složkou (obr. 3) [39].

Benigní znaky nodulu

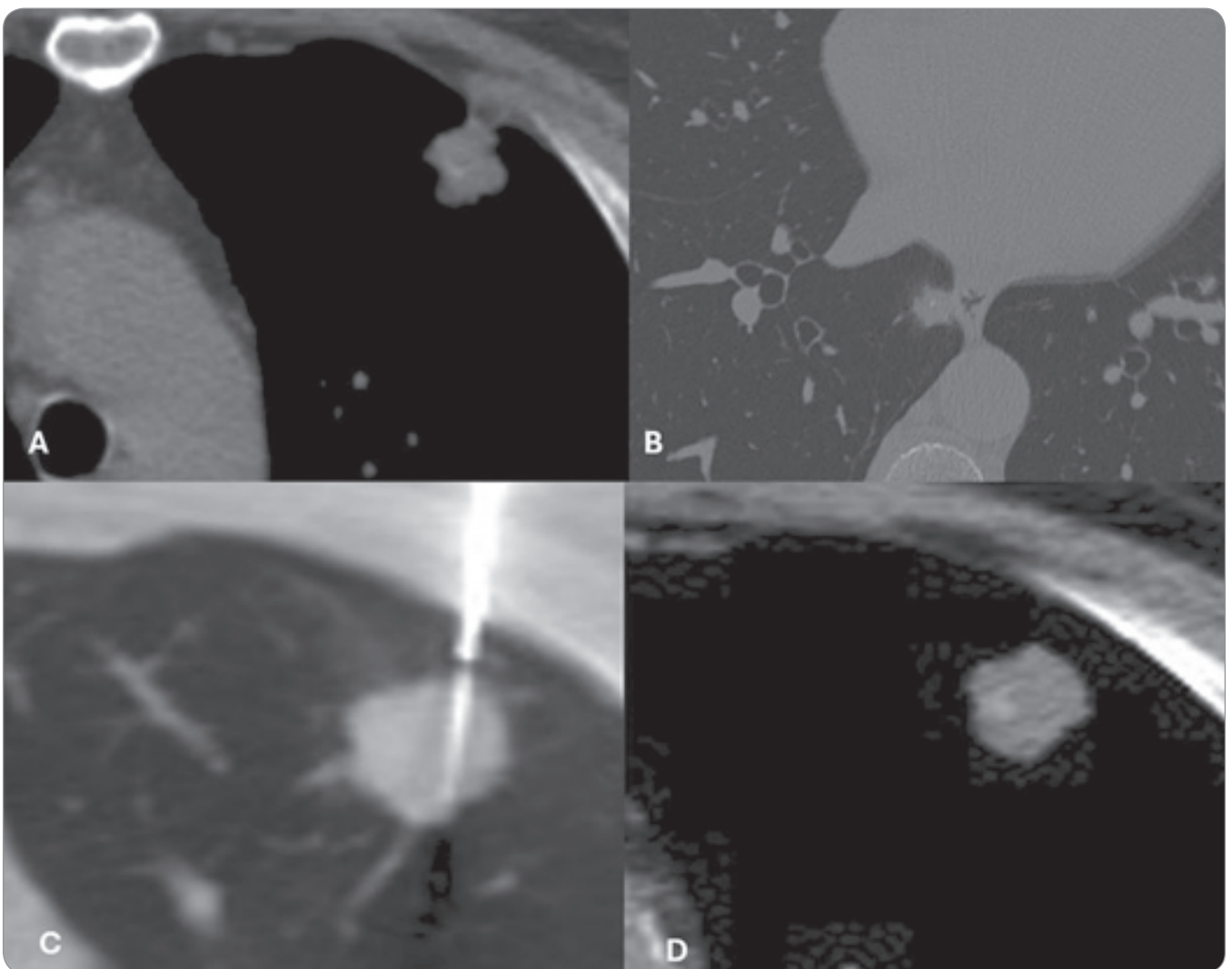
Hladké, ostré kontury a kalcifikace v plicních nodulech se většinou vykládají jako znak benignity, přesto u 10 % plicních karcinomů byly zjištěny kalcifikace [39]. Specifické vzory kalcifikací (difuzní, centrální, vrstvené, popcorn) naznačují benigní charakter nodulu [40]. Tuhové denzity jsou téměř vždy znakem hamartomu a vylučují plicní karcinom (obr. 4) [40].

Bodové a excentrické kalcifikace

Ve větších nodulech (nad 8 mm) vyžadují další vyšetření kontrolním CT, PET/CT nebo biopsií (obr. 5) [40].



Obr. 4. Axiální CT řezy. A), B) Hrubá kalcifikace v benigním granulomu; C) hladce ohraničené ložisko s tukovými denzitami v plicním hamartomu.



Obr. 5. Axiální CT řezy s excentricky uloženými kalcifikacemi, nerovnými okraji a spikulacemi. A), B) Klínovité přitažení pleury; C), D) percutánní biopsie ložiska s excentrickou kalcifikací. U všech ložisek byl histologicky prokázán primární adenokarcinom plic.

Perifisurální noduly

Bývají umístěny blízko plicních fisur nebo pleury, jsou obvykle benigní a považovány za intrapulmonální lymfatické

uzliny [41]. Dlouhodobé screeningové studie u pacientů s těmito noduly nepotvrdily vyšší výskyt plicního karcinomu. Z toho důvodu BTS guidelines nedopo-

ručují další vyšetřování malých (< 10 mm) hladkých perifisurálních a subpleurálních nodulů. Směrnice FS však zdůrazňují, že pouhá perifisurální nebo subpleurální

poloha nodulu nevyklučuje riziko malignity, a důležité je vzít v úvahu i další morfologické a klinické rizikové faktory jako spikulace nebo dislokace fisury (obr. 6).

Management pacientů s plicními noduly

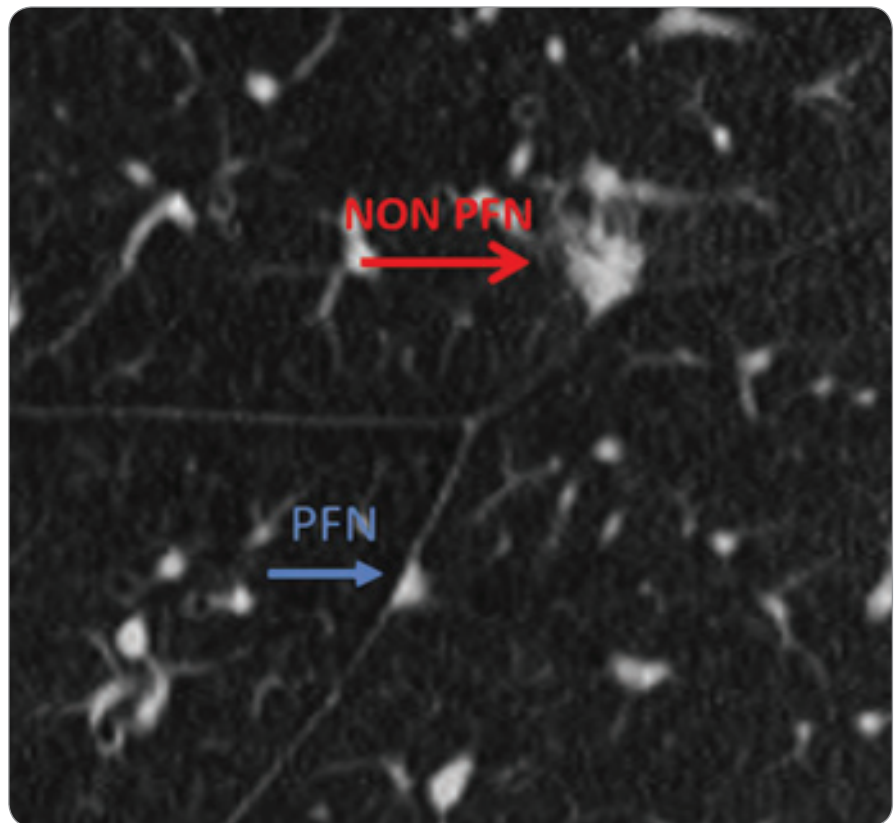
Důkladné posouzení pacientovy anamnézy a obrazových studií je zásadní v diagnosticko-terapeutickém procesu. Existuje několik modelů pro odhad rizika malignity nodulů, které zahrnují faktory jako věk pacienta, historii kouření, velikost a morfologii nodulu. Tyto modely, dostupné jako online kalkulatory, se liší v závislosti na specifických patientských skupinách. Balata et al. ve svém sdělení uvádějí, že využitím směrnic BTS a prediktivních modelů podle Brocka a Herdena bylo zaznamenáno pouze 4,6 % chirurgických resekci pro benigní noduly [42]. Přesto nebylo v jiných studiích jednoznačně prokázáno, že predikční modely převyšují klinický úsudek, a jejich používání není univerzálně doporučeno [43]. Nejnovější směrnice FS dokonce od použití predikčních modelů odrazují. Preferuje dichotomický systém stratifikace nízkého rizika (< 5 %) spojené s mladším věkem, nižším stupněm kouření, menšími hladkými noduly mimo horní lalok. Vysoké riziko (> 5 %) pak spojené s opaky popsaných charakteristik [9].

Malé noduly

Mají velikost (< 5 nebo 6 mm) a jsou spojeny s velmi nízkým rizikem malignity. Není doporučeno jejich další sledování. Přesná definice malé velikosti se mírně liší. Pro klasifikaci podle FS jsou malé noduly < 6 mm v průměru nebo < 100 mm³ v objemu. BTS guidelines stanovují hranici 5 mm nebo objem < 80 mm³ [9,10]. Ve studii autorů Horeweg et al. bylo zjištěno, že pouze noduly < 5 mm nebo < 100 mm³ nebyly spojeny s významně zvýšeným rizikem rakoviny [32]. Tato doporučení se vztahují na všechny solitární i mnohočetné solidní noduly. U pacientů se solitárními nebo vícečetnými malými subsolidními noduly je doporučeno krátkodobé sledování na CT [9,10].

Středně velké solidní noduly

Mají velikost < 8 mm, ale > 5 nebo 6 mm), u nich se vždy doporučuje sledo-



Obr. 6. Modře je označen typický perifurální nodulem trojúhelníkovitého tvaru reprezentující lymfatickou uzlinu. Červeně je označen netypický perifurální nodulem.

vání na CT. Doporučení je založeno na odhadovaném riziku rakoviny v rozmezí 0,5–2 % ve skupinách s vysokým rizikem [9,10,32]. CT se obvykle doporučuje opakovat v rozmezí 6–12 měsíců u solitárních lézí. Pro mnohočetné noduly je doporučený interval v prvním kole sledování 3–6 měsíců. V případě stability je následná kontrola doporučena za 18–24 měsíců.

Noduly, které se během 2letého sledování nezmění, jsou obecně považovány za benigní, což umožňuje ukončení sledování většiny pacientů [44]. Velikostní stabilita nodulů po dobu až 2 let ovšem zcela nevyklučuje malignitu ve všech případech [9,10]. Podle doporučení BTS guidelines je pro ukončení sledování nezbytná objemová stabilita [10]. Pacienti s rostoucími noduly během sledovacího období je třeba podrobit dalšímu diagnostickému vyšetření.

Větší solidní noduly

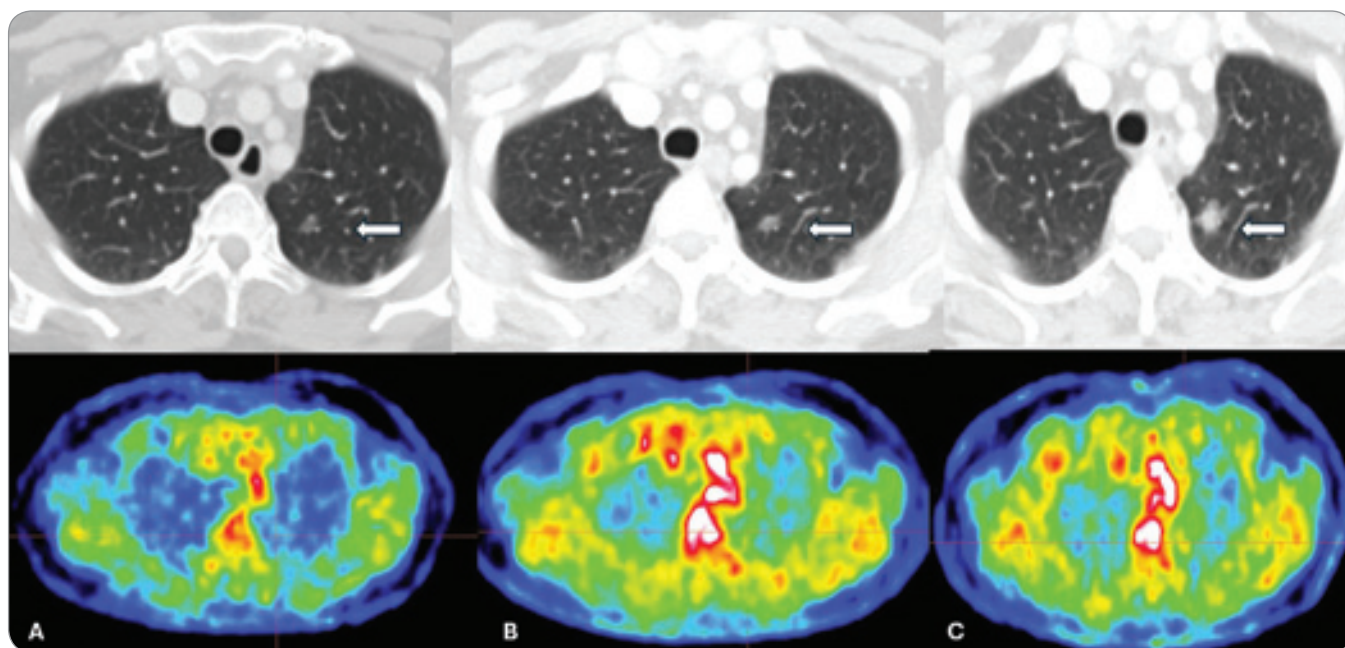
Jejich velikost je > 8 mm a jsou spojeny s rizikem malignity přesahujícím 2 %, proto vyžadují agresivnější přístup. Pří-

pustné možnosti zahrnují krátkodobé sledování na CT v intervalu po 3 měsících, PET/CT, bioptickou verifikaci nebo chirurgickou resekci [9,10]. Přesná srovnatelnost a výsledný dopad těchto přístupů není znám [45]. Volba obvykle závisí na velikosti, uložení, morfologii nodulu, stejně jako na faktorech souvisejících s morbiditou pacienta a jeho preferencích [46].

Pokud je chirurgický zákrok proveditelný, doporučuje se chirurgická resekce u pacientů s vysokým rizikem. V případě nízké/střední pravděpodobnosti malignity by mělo být provedeno PET/CT vyšetření, a pokud je negativní, doporučuje se sledování na CT nebo nechirurgická biopsie [13].

U pacientů s více solidními noduly, z nichž alespoň jeden má velikost > 8 mm, by mělo být rozhodnutí dalšího postupu založeno na nejsuspektnějším nodulu. Tento nodulem je obvykle, ale ne nutně největší [9].

V těchto případech uvažujeme na prvním místě o metastatickém onemocnění plic, zejména jsou-li noduly umístěny



Obr. 7. Axiální CT a PET scany stejné pacientky sledované primárně pro kolorektální karcinom. A) Vyšetření bylo provedeno v březnu 2011, nálezem je čistý ground glass nodulus. B) Obrázek dokládá vyšetření ze září 2011, kde je velikost nodulu stacionární, jeho denzita je ale vyšší. C) Vyšetření je z března 2016 se zřetelnou velikostní progresí a změnou denzity uzlu na solidní. Již dle kontrolního vyšetření na obr. B by měla být alarmující persistence nodulu se změnou jeho denzity. Přiložené PET scany nevykazují patologickou akumulaci fluorodeoxyglukózy. Histologicky se jednalo o primární plicní adenocarcinom s predominantním lepidickým růstem (90 %) a ložiskovým acinárním růstem (10 %).

periferně v dolních částech plic a liší se svou velikostí. PET/CT vyšetření může být v těchto případech užitečné [9,10].

Větší subsolidní noduly

Jejich velikost je > 5 nebo 6 mm a jsou méně časté než solidní noduly. Ve dvou velkých screeningových studiích byly čisté ground glass noduly zaznamenány v 15,8 a 9,3 % případů, zatímco částečně solidní noduly byly ještě méně běžné, vyskytly se v 4,3 a 0,9 % všech detekovaných nodulů [33]. V téže studii byla morfologie subsolidních nodulů identifikována jako významný prediktor malignity [33], což dokládá korelaci mezi velikostí solidní složky v subsolidním nodulu a invazivním chováním nádorů. Objeví-li se u pacientů během sledování nově solidní složka v původně čistých ground glass nodulech, je to alarmující zjištění s vysoce pravděpodobnou konverzí v maligní lézi [33]. Čím větší je solidní složka nodulu, tím vyšší je riziko invazivního karcinomu [38]. Adenokarcinomy s převahou lepidického růstu, které mají větší podíl solidní složky v subsolidním nodulu, jsou považovány za agresivnější

než adenokarcinomy (AIS a MIA) se solidní složkou o velikosti ≤ 5 mm. Tyto se na CT mohou zobrazit jako čisté ground glass noduly nebo subsolidní noduly se solidní složkou ≤ 5 mm (obr. 7) [38].

Velikost solidní složky predikuje i přežití pacientů s periferními adenokarcinomy plic. Přežití je delší, pokud subsolidní nodulus obsahuje > 50 % ground glass složky ve srovnání s nádory, které mají < 50 % ground glass složky a více solidní komponenty [46].

Celková velikost subsolidního nodulu byla také spojována s pravděpodobností výskytu invazivního adenokarcinomu [47]. Ve studiích, kde byly resekovány čisté ground glass noduly velikosti < 10 mm, byly tyto jen zřídka identifikovány jako invazivní adenokarcinomy. Naopak jak u čistých ground glass nodulů, tak i u částečně solidních nodulů > 10 mm, a zejména > 15 mm, je pravděpodobnost malignity výrazně zvýšená (tab. 2) [48].

Screening rakoviny plic v ČR

V roce 2018 bylo 18,3 % nově diagnostikovaných případů nádorů plic

v klinickém stadiu III a 48,7 % v klinickém stadiu IV. U 14,6 % nově diagnostikovaných karcinomů nebylo klinické stadium určeno, což naznačuje, že skutečný výskyt pokročilých stadií může být ještě vyšší. Tento fakt je spojen s realitou, že většina pacientů s diagnózou karcinomu plic navzdory zlepšujícím se terapeutickým možnostem na tuto nemoc umírá [51,52].

Většina rozsáhlých studií zaměřených na časný záchyt karcinomu plic prokázala, že aktivní vyhledávání nádorů pomocí LDCT u rizikových osob výrazně zvyšuje podíl nižších stadií v době diagnózy (až na 70 % případů pro stadia I a II), což je spojeno s významným snížením mortality.

Výsledky nejrozsáhlejší studie NLST vedly k vydání doporučení pro zavedení plošného screeningu v USA, což podpořily odborné společnosti. Podobně ERS a Evropská radiologická společnost (ESR) v Evropě doporučují screening a na základě studií, jako je nizozemsko-belgická studie NELSON (Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek).

Dne 1. ledna 2022 byl v ČR na základě těchto zjištění spuštěn Populační pi-

Tab. 2. Komplexní diagnosticko-terapeutický management pacientů s plícními noduly [8,9].

	Velikost nodulů a jejich morfologický charakter							
	Malé		Středně velké solidní		Větší solidní		Větší subsolidní	
	Fleischner < 6 mm / < 100 mm ³	BTS < 5 mm / 80 mm ³	Fleischner 6–8 mm / 100–250 mm ³	BTS 5–6 mm / ≥ 6 mm / ≥ 80 mm ³	Fleischner > 8 mm / 250 mm ³	BTS ≥ 8 mm / ≥ 300 mm ³	Fleischner > 6 mm / 100 mm ³	BTS ≥ 5 mm
solitární léze	SN bez sledování nebo kontrolní CT za 12 měsíců u rizikových pacientů, SSN kontrola CT po 2 a 4 letech	bez kontroly	CT kontrola v intervalu 6–12 měsíců, pak 18–24 měsíců	CT po 12 měsících, je-li objem stálý, dále bez kontroly, pokud je stabilní, jen průměr, kontrola CT po 24 měsících / ≥ 6 mm / ≥ 80 mm ³ , CT po 3 měsících a v případě stabilního objemu nebo VDT > 400 dní CT za 12 měsíců a pak jako výše	CT po 3 měsících nebo PET/CT, zvažení biopsie nebo chirurgické resekce (zejména riziková pacientí)	CT sledování, nebo biopsie, popř. chirurgická excize v závislosti rizikových faktorech a predikčních modelech	čisté ground glass noduly CT po 6–12 měsících a pak každé 2 roky po dobu 5 let částečně solidní noduly pokud je solidní složka stabilní a < 6 mm, CT po 3–6 měsících a pak ročně po dobu 5 let; pokud je solidní složka ≥ 6 mm nebo roste, dále PET/CT, biopsie, nebo chirurgická excize	CT po 3 měsících a pak další sledování CT (1, 2 a 4 roky) popř. biopsie nebo chirurgická resekce v závislosti na rizikových faktorech a predikčních modelech
mnohočetné léze	Fleischner < 6 mm / < 100 mm ³ CT po 3–6 měsících a pak volitelně za 2 a 4 roky		Fleischner 6–8 mm / 100–250 mm ³ CT po 3–6 měsících a pak po 18–24 měsících při nízkém riziku		Fleischner 6–8 mm / 100–250 mm ³ CT po 3–6 měsících a pak po 18–24 měsících při nízkém riziku		Fleischner > 6 mm / 100 mm ³ CT po 3–6 měsících, další postup podle nejsuspektnějšího ložiska	

BTS – doporučení British Thoracic Society, Fleischner – doporučení Fleischnerovy společnosti, SN – solidní noduly, SSN – subsolidní noduly, VDT – čas zdvojnásobení objemu

lotní program časného záchytu karcinomu plic. Jeho hlavním cílem je časně odhalení onemocnění v latentní fázi. To pacientům umožní podstoupit léčbu v nízkém klinickém stadiu onemocnění, což v kombinaci s vhodnou léčbou povede ke snížení mortality. Program zahrnuje i opatření na podporu odvykání kouření s cílem snížit jak nádorovou, tak nenádorovou morbiditu. Součástí programu je také osvětová kampaň zaměřená na zvýšení povědomí o problematice mezi odbornou i laickou veřejností.

Pilotní fáze programu má plánovanou dobu trvání 5 let a její průběžnou evaluaci zajistí Národní screeningové centrum Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR. Úspěšnost pilotní fáze může vést k transformaci tohoto programu na národní screeningový program.

Na evropské úrovni jsou podobné iniciativy součástí Evropského plánu boje proti rakovině a Národního onkologického programu ČR 2030. V Evropě již byly zahájeny screeningové programy na národní úrovni, např. v Polsku a Chor-

vatsku. Ve Velké Británii byl spuštěn regionální screeningový program v oblasti Manchesteru [51,52].

Využití AI v detekci, diagnostice a klasifikaci plícních nodulů

V posledních desetiletích přinesl rozvoj informačních technologií a umělé inteligence zásadní změny ve zdravotnictví. Díky rostoucí výpočetní kapacitě a dostupnosti velkých datových souborů se AI stává klíčovým nástrojem pro analýzu zdravotnických údajů. Je využívána v predikci onemocnění, personalizovan-

vané medicíně, robotické chirurgii i diagnostických zobrazovacích metodách.

Nové techniky hlubokého učení (deep learning) a konvolučních neuronových sítí (convolutional neural network – CNN) dokážou automaticky detekovat a hodnotit plicní noduly na CT snímcích. Dosahují vysoké přesnosti a nízkého počtu falešně pozitivních výsledků. CNN jsou účinné při zpracování obrazových dat díky schopnosti extrahovat prostorové rysy, což je klíčové pro detekci plicních nodulů. Segmentace nodulů je zásadní pro přesné odhadování jejich objemu.

Moderní přístupy kombinují klinická a radiologická data k odhadu pravděpodobnosti malignity nodulů. Studie ukazují, že AI může dosáhnout senzitivity až 89 % při detekci plicních nodulů, zatímco průměrná senzitivita lidských radiologů je kolem 71 % [53].

Radiomika je slibná metoda, která extrahuje kvantitativní rysy z CT snímků, propojuje je s genetickými a molekulárními profily nádorů a umožňuje personalizovanou medicínu [54].

AI technologie výrazně přispívají k pokroku v detekci, diagnostice a klasifikaci plicních nodulů. Přestože AI v některých aspektech překonává lidské radiology, jejich role zůstává klíčová pro finální rozhodnutí a interpretaci výsledků. AI je výkonný nástroj, který radiologům pomáhá zvyšovat přesnost a zkracovat čas analýzy snímků, ale nemůže je nahradit.

Shrnutí

Z výše uvedeného vyplývá, že management solidních nodulů závisí hlavně na jejich velikosti. Solidní noduly < 5 nebo 6 mm není třeba sledovat, solitární noduly do 8 mm kontrolujeme za 6–12 měsíců, mnohočetné za 3–6 měsíců. Solidní noduly větší než 8 mm sledujeme po 3 měsících nebo podle rizikovitosti biopsujeme či resekujeme. U subsolidních nodulů se řídíme jednak jejich velikostí, jednak, je-li nodulus větší než 6 mm, je další postup řízen hlavně podle velikosti solidní komponenty. Dle doporučení FS není pak už celková velikost nodulu hlavním sledovaným parametrem [9].

Riziko malignity, ale i invazivity podpoří i další morfologické znaky jako přítomnost vzduchových dutin, air-

bronchogramů, spikulace a retrakce pleury [49].

Důležitým faktem pro subsolidní noduly je jejich spjitost s pomalu rostoucími nádory ve spektru plicního adenokarcinomu (AIS, MIA a lepidicky převažující invazivní adenokarcinom) [38,48]. Proto se v těchto případech doporučuje delší sledování, které přesahuje běžný 2letý časový rámeček [9,10]. U čistých ground glass nodulů selhává diagnostika na PET/CT. Ani biopsie nemusí být výtěžná. [50]

Na základě výše uvedeného se všem pacientům s jediným subsolidním plicním nodulem o velikosti ≥ 6 mm doporučuje sledování na CT. Navrhované intervaly jsou kratší pro subsolidní noduly. Delší intervaly mohou být pro sledování čistých ground glass nodulů, které vykazují nižší riziko. Při potvrzení perzistence a bez zjištění růstové progresy je doporučeno další sledování na CT po dobu celkem 5 let pro stabilní čisté ground glass noduly a menší subsolidní noduly. U perzistentních solitárních subsolidních nodulů o celkovém průměru > 8 mm nebo nodulů se solidní složkou o velikosti ≥ 6 mm je vyžadován agresivnější postup vč. PET/CT (pouze pokud je pevná složka > 8 mm), biopsie nebo chirurgické resekce, event. kombinace těchto metod.

U pacientů s vícečetnými subsolidními noduly, z nichž alespoň jeden má rozměr 6 mm a více, se doporučuje sledovací CT za 3–6 měsíců a zaměřit se na nejsuspektnější nodulus. Běžná etiologie nodulů jsou infekční a jiné zánětlivé příčiny. V případě subsolidních nodulů bez regrese, či dokonce velikostní progresy by měl být zvážen možný výskyt primárních plicních adenokarcinomů. Detekce více než jednoho podezřelého nodulu významně zvyšuje pravděpodobnost malignity. Maligní nodulus nemusí být vždy ten největší.

Závěr

Diagnostika a management plicních nodulů je komplexním multidisciplinárním procesem, který vyžaduje pečlivé zvážení mnoha aspektů vč. velikosti, morfologie sledovaných nodulů a také epidemiologických a rizikových faktorů pacienta. Významná role je přikládána

včasnému odhalení malignity a zajištění adekvátní léčby se zlepšením dlouhodobého přežívání oproti nadbytečnému navýšení počtu provedených CT vyšetření se všemi jejich důsledky. Proto jsou přesná diagnostika a efektivní managementové terapeutické strategie založené na doporučeních odborných společností klíčové pro dosažení optimálních výsledků. Důležitá je implementace screeningových programů, jakým je Populační pilotní program časného zachytu karcinomu plic, který by mohl přispět k časnému odhalení a léčbě plicní rakoviny. Využití umělé inteligence v detekci, diagnostice a klasifikaci plicních nodulů zvyšuje přesnost diagnostiky a zkracuje čas analýzy snímků.

Literatura

1. World Health Organization. Global health estimates: leading causes of death. Cause-specific mortality, 2000–2001. [online]. Dostupné z: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gho-leading-causes-of-death>.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
3. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391(10125): 1023–1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
4. Krejčí D, Mužík J, Dušek L. Novotvary 2019–2021 ČR. Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144(8): 1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937.
6. Frank L, Quint LE. Chest CT incidentalomas: thyroid lesions, enlarged mediastinal lymph nodes, and lung nodules. *Cancer Imaging* 2012; 12(1): 41–48. doi: 10.1102/1470-7330.2012.0006.
7. Good CA, Wilson TW. The solitary circumscribed pulmonary nodule; study of seven hundred five cases encountered roentgenologically in a period of three and one-half years. *J Am Med Assoc* 1958; 166(3): 210–215. doi: 10.1001/jama.1958.02990030008003.
8. Gould MK, Tang T, Liu IL et al. Recent trends in the identification of incidental pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(10): 1208–1214. doi: 10.1164/rccm.201505-0990OC.
9. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner society 2017. *Radiology* 2017; 284(1): 228–243. doi: 10.1148/radiol.2017161659.
10. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015; 70 (Suppl 2): ii1–ii54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168.
11. Gould MK, Donington J, Lynch WR et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed:

- American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (Suppl 5): e93S–e120S. doi: 10.1378/chest.12-2351.
12. Heuvelmans MA, Walter JE, Peters RB et al. Relationship between nodule count and lung cancer probability in baseline CT lung cancer screening: the NELSON study. *Lung Cancer* 2017; 113: 45–50. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.023.
13. Gould MK, Ananth L, Barnett PG et al. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest* 2007; 131(2): 383–388. doi: 10.1378/chest.06-1261.
14. Tindle HA, Stevenson Duncan M, Greevy RA et al. Lifetime smoking history and risk of lung cancer: results from the Framingham heart study. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(10): 1153. doi: 10.1093/jnci/djy041.
15. Hamann SL, Kungskulniti N, Charoencua N et al. Electronic cigarette harms: aggregate evidence shows damage to biological systems. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20(19): 6808. doi: 10.3390/ijerph20196808.
16. Nielsen LS, Baelum J, Rasmussen J et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer – a systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Health* 2014; 69(4): 191–206. doi: 10.1080/19338244.2013.863752.
17. Ngamwong Y, Tangamornsuksan W, Lohitnavy O et al. Additive synergism between asbestos and smoking in lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(8): e0135798. doi: 10.1371/journal.pone.0135798.
18. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(18): 1335–1345. doi: 10.1093/jnci/90.18.1335.
19. Surapaneni R, Singh P, Rajagopalan K et al. Stage I lung cancer survivorship: risk of second malignancies and need for individualized care plan. *Lung Cancer* 2012; 7(8): 1252–1256. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182582a79.
20. Milano MT, Peterson CR 3rd, Zhang H et al. Second primary lung cancer after head and neck squamous cell cancer: population-based study of risk factors. *Head Neck* 2012; 34(12): 1782–1788. doi: 10.1002/hed.22006.
21. Lorigan P, Radford J, Howell A et al. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6(10): 773–779. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70387-9.
22. Pirani M, Marcheselli R, Marcheselli L et al. Risk for second malignancies in non-Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22(8): 1845–1858. doi: 10.1093/annonc/mdq697.
23. Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M et al. Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. *Chest* 2006; 130(4): 968–975. doi: 10.1378/chest.130.4.968.
24. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(7): 738–744. doi: 10.1164/rccm.200803-435OC.
25. Young RP, Duan F, Chiles C et al. Airflow limitation and histology shift in the National Lung Screening Trial. The NLST-ACRIN cohort substudy. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(9): 1060–1067. doi: 10.1164/rccm.201505-0894OC.
26. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a clinical and pathogenesis update. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21(6): 626–633. doi: 10.1097/MCP.0000000000000217.
27. Gruden JF, Ouanounou S, Tigges S et al. Incremental benefit of maximum-intensity-projection images on observer detection of small pulmonary nodules revealed by multidetector CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(1): 149–157. doi: 10.2214/ajr.179.1.1790149.
28. Karnatapu SC, Ekechukwu K, Doke S et al. Application of radiology in management of incidental lung nodule. *Ann Case Report* 2022; 7: 868. doi: 10.29011/2574-7754.100868.
29. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009; 361(23): 2221–2229. doi: 10.1056/NEJMoa0906085.
30. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6(2): 244–285. doi: 10.1097/JTO.0b013e318206a221.
31. Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R et al. Lung cancers diagnosed at annual CT screening: volume doubling times. *Radiology* 2012; 264(1): 306. doi: 10.1148/radiol.12102489.
32. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1332–1341. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70389-4.
33. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med* 2013; 369(10): 910–919. doi: 10.1056/NEJMoa1214726.
34. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235(1): 259–265. doi: 10.1148/radiol.2351041662.
35. Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 907–916. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30069-9.
36. Henschke CI, Yip R, Smith JP et al. CT screening for lung cancer: part-solid nodules in baseline and annual repeat rounds. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207(6): 1176–1184. doi: 10.2214/AJR.16.16043.
37. Walter JE, Heuvelmans MA, Yousaf-Khan U et al. New subsolid pulmonary nodules in lung cancer screening: the NELSON trial. *J Thorac Oncol* 2018; 13(9): 1410–1414. doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.006.
38. Nambu A, Araki T, Taguchi Y et al. Focal area of ground-glass opacity and ground-glass opacity predominance on thin-section CT: discrimination between neoplastic and non-neoplastic lesions. *Clin Radiol* 2005; 60(9): 1006–1017. doi: 10.1016/j.crad.2005.06.006.
39. Grewal RG, Austin JH. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18(6): 867–871. doi: 10.1097/00004728-199411000-00004.
40. Truong MT, Ko JP, Rossi SE et al. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiographics* 2014; 34(6): 1658–1679. doi: 10.1148/rg.346130092.
41. Wang CW, Teng YH, Huang CC et al. Intrapulmonary lymph nodes: computed tomography findings with histopathologic correlations. *Clin Imaging* 2013; 37(3): 487–492. doi: 10.1016/j.clinimag.2012.09.010.
42. Balata H, Ruparel M, O'Dowd E et al. Analysis of the baseline performance of five UK lung cancer screening programmes. *Lung Cancer* 2021; 161: 136–140. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.09.012.
43. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(4): 319–329. doi: 10.4065/74.4.319.
44. Shin KE, Lee KS, Yi CA et al. Subcentimeter lung nodules stable for 2 years at LDCT: long-term follow-up using volumetry. *Respirology* 2014; 19(6): 921–928. doi: 10.1111/resp.12337.
45. Loverdos K, Fotiadis A, Kontogianni C et al. Lung nodules: a comprehensive review on current approach and management. *Ann Thorac Med* 2019; 14(4): 226–238. doi: 10.4103/atm.ATM_110_19.
46. Song SH, Ahn JH, Lee HY et al. Prognostic impact of nomogram based on whole tumour size, tumour disappearance ratio on CT and SUVmax on PET in lung adenocarcinoma. *Eur Radiol* 2016; 26(6): 1538–1546. doi: 10.1007/s00330-015-4029-0.
47. Lee KH, Goo JM, Park SJ et al. Correlation between the size of the solid component on thin-section CT and the invasive component on pathology in small lung adenocarcinomas manifesting as ground-glass nodules. *J Thorac Oncol* 2014; 9(1): 74–82. doi: 10.1097/JTO.0000000000000019.
48. Cho J, Ko SJ, Kim SJ et al. Surgical resection of nodular ground-glass opacities without percutaneous needle aspiration or biopsy. *BMC Cancer* 2014; 14: 838. doi: 10.1186/1471-2407-14-838.
49. Cohen JG, Reymond E, Lederlin M et al. Differentiating pre-and minimally invasive from invasive adenocarcinoma using CT-features in persistent pulmonary part-solid nodules in Caucasian patients. *Eur J Radiol* 2015; 84(4): 738–744. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.12.031.
50. Kim TJ, Park CM, Goo JM et al. Is there a role for FDG PET in the management of lung cancer manifesting predominantly as ground-glass opacity? *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198(1): 83–88. doi: 10.2214/AJR.11.6862.
51. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Věstník č. 3/2021. [online]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/vestnik/vestnik-c-3-2021/>.
52. Mírka H, Vašáková MK, Čierná-Peterová I et al. Populační pilotní program časného záchytu karcinomu plic v ČR, výsledky prvního datového auditu. *Oncologie* 2022; 16(6): 327–331. doi: 10.36290/xon.2022.069.
53. RSNA. AI improves lung nodule detection on chest X-rays. [online]. Dostupné z: <https://www.rsna.org/news/2023/february/ai-improves-lung-nodule-detection>.
54. Mao LT, Chen H, Liang MZ et al. Quantitative radiomic model for predicting malignancy of small solid pulmonary nodules detected by low-dose CT screening. *Quant Imaging Med Surg* 2019; 9(2): 263–272. doi: 10.21037/qims.2019.02.02.



**OMBUDSMAN
DOSTUPNOSTI
ZDRAVOTNÍ PÉČE**

Drahá a neúčinná je jen ta intervence,
která se včas nedostane ke správnému pacientovi

Systém zdravotní péče České republiky je **nejvýkonnější v celé EU**. Je **veřejnou službou** s největší alokací finančních zdrojů v ČR, přesto je ve srovnání se zeměmi s obdobným HDP levný.

I v ekonomicky horších časech musí být připraven na **financování rozvoje medicínských technologií** a jejich dostupnosti – této výzvě aktuálně čelí všechny vyspělé země světa.



PharmDr. Jiří Samek,
odborný garant –
ombudsman

Náš cíl

Cílem spolku Ombudsman zdravotní péče, z.s., je vytvoření systému spojujícího predikci potřeb zdravotní péče na národní úrovni s možnostmi medicínských technologií a jejich udržitelného financování a rozvoje.*

Naše práce

- **shromažďování podkladů** pro odhad dopadu moderních medicínských technologií na zdravotní systém a jejich přínosu,
- **osvětová činnost** v oblasti medicínských technologií a zdravotní, resp. zdravotně sociální politiky,
- organizace **kulatých stolů**, diskusních panelů, **vzdělávacích a osvětových akcí** v oblasti medicínských technologií a zdravotní, resp. zdravotně sociální politiky.

Činnost spolku Ombudsman zdravotní péče, z.s., **podporují zdravotní pojišťovny ČR.**

Připojte se svými náměty a potřebami i vy:

- na webových stránkách **www.ombudsmanzdravotnipecce.cz**
- na e-mailové adrese **ombudsman@ombudsmanzdravotnipecce.cz**

* Ombudsman dostupnosti zdravotní péče, z.s., není primárně založen k řešení konkrétních případů neposkytnutí adekvátní zdravotní péče a dalších otázek, které jsou v kompetenci patientského ombudsmana, nemocničních ombudsmanů či obdobných institucí.

Autoimunitní pankreatitida jako rizikový faktor karcinomu pankreatu

Autoimmune pancreatitis as a risk factor of pancreatic cancer

Solil D.¹, Dítě P.^{1,2}, Kianička B.³, Bojková M.⁴, Uvírová M.⁵, Přecechtělová M.¹, Dolina J.¹

¹ Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

² LF OU Ostrava

³ II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁴ Gastroenterologické oddělení, Interní klinika kardiologická LF OU a FN Ostrava

⁵ EUC – CGB Laboratoř Ostrava

Souhrn

Východiska: Autoimunitní pankreatitida (AIP) je forma chronické pankreatitidy, která se projevuje klinicky obstrukčním ikterem, histologicky infiltrací parenchymu slinivky zánětlivými buňkami vedoucí k chronickému zánětu s fibrotizací a terapeuticky dobrou odpovědí na kortikoterapii. Svými klinickými projevy může připomínat maligní onemocnění, a proto diagnostika bývá obtížná a vyžaduje multidisciplinární tým (gastroenterolog, endoskopista, radiolog, chirurg, patolog). Rozlišujeme dva typy AIP. První typ je asociovaný s elevací sérového IgG4 a systémovými projevy (IgG4 related diseases). Druhý typ bez elevace IgG4 bývá typicky spojován s výskytem idiopatických střevních zánětů, především s ulcerózní kolitidou. K základní léčbě symptomatické AIP patří kortikoterapie v iniciační dávce 0,6–1 mg/kg/den v prvních 2–4 týdnech s následnou postupnou detrakcí z obavy častých relapsů. Chronický zánět, potažmo chronická pankreatitida je dobře známým rizikovým faktorem pro vznik nádorového bujení. Vliv na kancerogenezi u AIP je široce diskutovaný, ale vzhledem k vzácnosti onemocnění a nevelkým počtům studií se odhady rizik liší. Pankreatický karcinom se vyskytuje v naprosté většině u osob s 1. typem autoimunitní pankreatitidy. Může být překvapivé, že zvýšený výskyt malignit u pacientů s AIP se netýkal pouze karcinomu slinivky, ale mnohdy dokonce i častější bylo zastoupení karcinomu extrapancreaticky (rakovina žaludku, plic a prostaty). Uvažuje se i o konceptu, že AIP může vznikat z koexistujících malignit jako paraneoplastický syndrom. Depistáž pacientů s AIP stran možné kancerogeneze by neměla být opomíjena. **Cíl:** Cílem tohoto sdělení je seznámit čtenáře se vzácnou (autoimunitní) formou chronické pankreatitidy s nutností její depistáže s ohledem na potenciální riziko vzniku malignity.

Klíčová slova

chronická pankreatitida – autoimunitní pankreatitida – IgG4 asociované onemocnění – karcinom pankreatu

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. David Solil

Interní gastroenterologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 340/20
625 00 Brno
e-mail: david.solil@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 8. 2024

Přijato/Accepted: 17. 9. 2024

doi: 10.48095/ccko2024420

Summary

Background: Autoimmune pancreatitis (AIP) is a form of chronic pancreatitis that presents clinically with obstructive icterus, histologically with infiltration of pancreatic parenchyma by inflammatory cells leading to chronic inflammation with fibrosis, and therapeutically with good response to corticosteroid therapy. Clinically, it may resemble malignant disease, making diagnosis difficult and requiring a multidisciplinary team (gastroenterologist, endoscopist, radiologist, surgeon, pathologist). Two types of AIP are distinguished. Type 1 is associated with elevated serum immunoglobulin IgG4 and systemic manifestations (IgG4 related diseases). Type 2, without IgG4 elevation, is typically associated with the occurrence of idiopathic inflammatory bowel disease, especially ulcerative colitis. The first line treatment of symptomatic AIP is corticotherapy with an initial dose of 0.6–1 mg/kg/day for the first 2–4 weeks, followed by a gradual de-escalation to prevent frequent relapses. Chronic inflammation, or chronic pancreatitis, is a well-known risk factor for the development of malignancy. The association between carcinogenesis and AIP is widely discussed, but due to the rarity of the disease and a small number of studies, risk estimates vary. Pancreatic carcinoma development is most common in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. However, it has been observed that the incidence of extra-pancreatic cancer (stomach, lung, and prostate cancer) is often equal or even higher. It is also considered that AIP may develop from coexisting malignancies as a paraneoplastic syndrome. Screening of patients with AIP for potential carcinogenesis should not be overlooked. **Purpose:** The aim of this review article is to point out a rare (autoimmune) form of chronic pancreatitis with the necessity of follow up with regard to the potential risk of malignancy.

Key words

chronic pancreatitis – autoimmune pancreatitis – IgG4 related diseases – pancreatic cancer

Úvod

Termín autoimunitní pankreatitida poprvé zavedl Yoshida et al. v roce 1995 [1]. Autoimunitní pankreatitida je specifická forma chronické pankreatitidy, pro kte-

rou je charakteristická perzistující difuzní nebo fokální inflamace s nejčastějším klinickým projevem bezbolestivého či diskrétně bolestivého obstrukčního ikteru. Tento stav může postupně vést

k fibrotizaci funkční pankreatické tkáně, následované vznikem exokrinní a endokrinní pankreatické nedostatečnosti.

V roce 2011 a 2012 byla prezentována mezinárodní doporučení týkající se nomenklatury a diagnostických kritérií autoimunitní pankreatitidy [2,3]. Rozlišujeme dva typy autoimunitní pankreatitidy.

První typ je histopatologicky označován jako lymfoplazmatická sklerotizující pankreatitida (LPSP) či GEL negativní pro absenci granulocytárních epiteliových lézí (granulocytic epithelial lesions – GEL). Charakteristická je sérová pozitivita IgG4 a přítomnost extrapancreatických fibrotických lézí bohatých na IgG4 plazmatické buňky. Je uváděna jako jedna z forem skupiny IgG4 asociovaných onemocnění (IgG4 related diseases). Časté jsou relapsy onemocnění po skončené léčbě.

Druhý typ je méně častý a není spojen s pozitivitou IgG4 v séru. Tato forma je označena jako idiopatická dukto-centrální pankreatitida (IDCP) se specifickou pozitivitou endoteliálních granulárních lézí (GEL) vedoucí k obliteraci až destrukci lumen pankreatických vývodů [3]. Je typicky spojován s přítomností idiopatických střevních zánětů, zejména s ulcerózní kolitidou. Postižení jsou o dekádu mladší pacienti. Riziko vzniku relapsu u tohoto typu je nižší [4].

Základní charakteristiku a rozdíly mezi 1. a 2. typem autoimunitní formy pankreatitidy ukazuje tab. 1.

Tab. 1. Diferenciální diagnostika obou typů autoimunitní pankreatitidy [5].

	1. typ (LPSP)	2. typ (IDCP)
Histologický nález		
IgG4 plazmatické buňky	zvýšený počet	nezvýšený počet
stroma bohatá na zánětlivé buňky	ano	ano
storiformní fibróza	velmi výrazná	vzácná
prominující lymfatické folikuly	ano	vzácná
periduktální lymfoplazmocytární infiltrát	ano	ano
granulocytární epiteliální léze	ne	ano
neutrofilní periacinární infiltrát	ne	velmi četný
obliterující flebitida	ano	vzácná
Klinický nález		
průměrný věk	6.–7. decenium	4.–5. decenium
prevalence	Asie > USA > EU	EU > USA > Asie
histologický obraz	lymfoplazmocytární pankreatitida	idiopatická centroduktální sklerotizující pankreatitida
IgG4 v séru	zvýšená	norma
spojitost s IBD	ne	ano
recidiva	15–65 %	vzácná

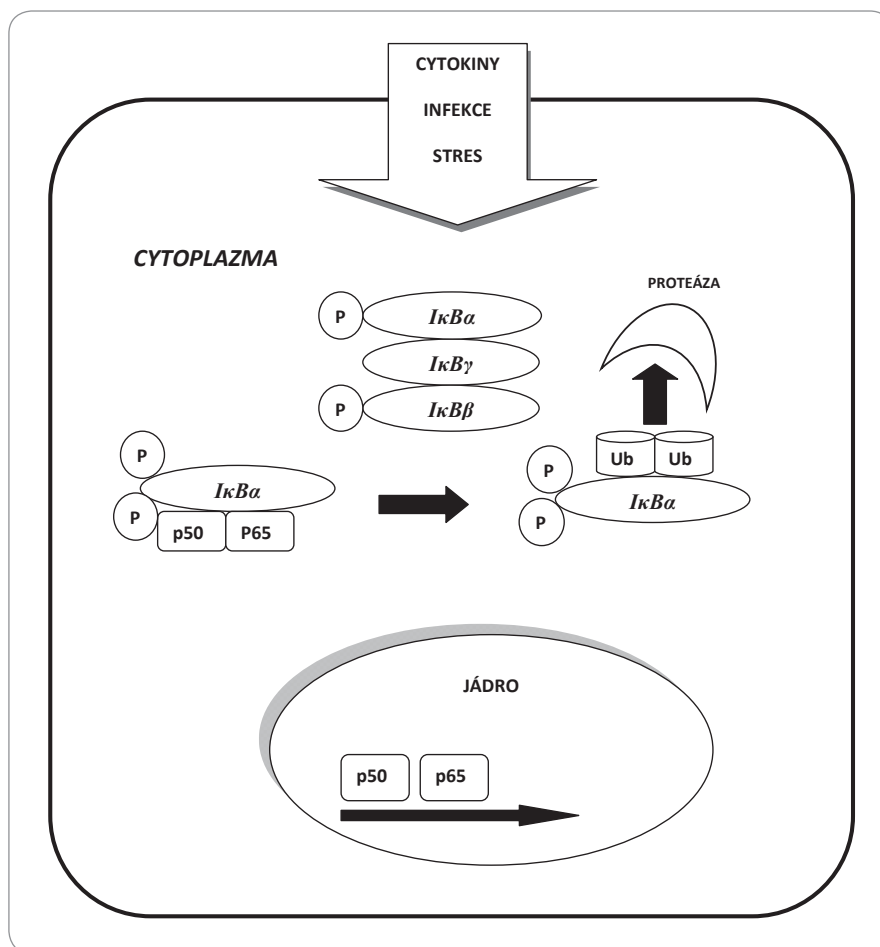
IBD – idiopatický střevní zánět, IDCP – idiopatická centroduktální pankreatitida, LPSP – lymfoplazmatická sklerotizující pankreatitida

Epidemiologie

Autoimunitní pankreatitida zaujímá asi 5–10 % případů chronických pankreatitid a má odhadovanou prevalenci přibližně 1–2/100 000 obyvatel [6]. Přestože je AIP poměrně vzácným onemocněním, její incidence narůstá. Podle retrospektivních dat [6] z roku 2016 se počty za < 5 let více než zdvojnásobily, a to i přes obtížnou diagnostiku, kdy je AIP nejspíše často přisuzována jiná diagnóza. AIP 1. typu postihuje převážně muže mezi 60.–70. rokem života, zatímco 2. typ se vyskytuje u mladších jedinců bez rozdílu pohlaví. Dle rozsáhlých japonských celostátních epidemiologických dat [6] se prevalence u AIP 1. typu pohybovala kolem 10 případů na 100 000 dospělých obyvatel, roční incidence 1–3 případy na 100 000 obyvatel. Poměr mužů k ženám byl 2,94 : 1 a průměrný věk v době diagnózy byl 64,8 roku. Italská data uvádějí podobná čísla. Ze všech případů AIP zaujímal 1. typ 61 %, podíl mužů byl 66,9 % [7].

Etiopatogeneze

V patogenezi autoimunitní pankreatitidy je charakteristickým rysem multifaktoriálnost procesu, na čemž se podílí faktory autoimunity, faktory genetické i environmentální. Jak bylo uvedeno, autoimunitní forma pankreatitidy (1. typu) je klinickou manifestací souboru chorob označovaných jako IgG4 asociovaná onemocnění (IgG4 related disease) [3]. Kromě AIP jsou IgG4 onemocnění také manifestována extrapancreaticky (Mikuliczův syndrom, IgG4 pozitivní sklerozující cholangitida či retroperitoneální fibróza). Znakem těchto onemocnění je vysoká přítomnost plazmatických buněk a pozitivita imunoglobulinu IgG4 nejen v krevním séru, ale i v parenchymatózních tkáních. Kromě toho je onemocnění úzce spojeno se zvýšením interferonu-1 (INF-1), který je produkován plazmacytoidními dendritickými buňkami [8]. Zvýšená produkce INF-1 je jedním z vyvolávajících faktorů patogeneze autoimunitní pankreatitidy. Je známo, že kromě autoimunitní formy pankreatitidy figuruje INF-1 (obvykle typ alfa) při vzniku také dalších autoimunitních chorob, např. systémový lupus erythematoses (SLE) [9].



Obr. 1. Role NF-κB v procesu zánětu a zánětu spojeném s nádorovým bujením [10]. Aktivace (v reakci na různé prozánětlivé stimuly) klasické NF-κB dráhy vede k fosforylaci IκB (prostřednictvím ubikvitin-dependentní proteázy) a degradaci IκB, tím se uvolní dimery NF-κB (zde zobrazen v jeho nejčastější kombinaci p50/p65), které se translokují do jádra, kde aktivují genovou transkripci.

IκB – kináza, NF-κB – nukleární faktor kappa B, Ub – ubikvitin

I přes řadu nových poznatků posledních let jsou mechanismy vztahu chronického zánětu a indukce nádorového bujení stále ne zcela jasné. Co je však vcelku jednoznačně přijato, je vztah mezi chronickým zánětem, aktivací NF-κB (NF-kapaB) faktoru a nádorovým bujením [10,11].

NF-κB je faktorem, který reguluje prozánětlivé pochody. Aktivace NF-κB zahrnuje translokaci aktivních NF-κB dimerů do jádra buňky, což následně aktivuje transkripci prozánětlivých cytokinů, adhezivních molekul, chemokinů, růstových faktorů, anti-apoptotických genů a cyklinu D1 [12,13]. Nelze opomenout, že NF-κB indukuje produkci dalších bílkovin, a to i v případě karcinomu, což je označováno jako dualistický efekt. Souhrnné poznatky a roli NF-κB v procesu

zánětu a zánětu spojeném s nádorovým bujením ukazuje odstavec níže a obr. 1.

Tři zásadní poznatky, proč je NF-κB považován za jeden ze základních faktorů indukce pankreatického karcinomu:

- 1) NF-κB je aktivován v 70 % pankreatických karcinomů a v lidských pankreatických buněčných liniích, např. PANC-1 nebo BxPC-3 [14,15];
- 2) podporující argumenty z experimentálních studií – např. suprese NF-κB vede k opětovnému nastartování apoptózy v nádorových pankreatických buňkách [16];
- 3) NF-κB se zřejmě účastní již fází pankreatické kancerogeneze, což souvisí s jeho vztahem k onkogenu RAS nebo apoptotické rezistenci [17].

Pozornost v patogenezi autoimunitní pankreatitidy je věnována rovněž faktorům genetickým a imunologickým [18,19]. Souvislost s rodinnou (genetickou) zátěží se uvádí u < 5 % případů. Zajímavé výsledky přinesla japonská studie, ve které byl popsán jako možný nový genetický faktor HLA sérotyp DRB1 0405 a DRB1 0401. U osob s autoimunitní pankreatitidou je přítomna vysoká hladina řady protilátek. Pozitivní antinukleární protilátky byly nalezeny u 40 % nemocných, protilátky proti anhydráze II a pancreatic secretory trypsinu (PSTI) v 55 % a proti laktoferinu dokonce v 75 % případů [20].

Diagnostika AIP

Autoimunitní pankreatitidu diagnostikujeme na základě kombinací přítomnosti klinických příznaků, laboratoří, zobrazovacích metod a v neposlední řadě histopatologicky. Vychází se z mezinárodních doporučení (International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis) vydaných v roce 2011 [3].

Klinické symptomy onemocnění jsou nespecifické. Pacienti často udávají pouze diskrétní břišní bolest nebo jsou zcela asymptomatictí (při fokálním postižení hlavy pankreatu). Přítomen bývá bezbolestný obstrukční ikterus imitující maligní onemocnění (tumor hlavy pankreatu) ztěžující diferenciální diagnostiku. Mezi další symptomy, které je nutné sledovat, patří úbytek na váze, četnost a konzistence stolice (přítomnost průjmovitých mastných stolic). Možnou exokrinní pankreatickou insuficienci nám napomáhá ozřejmit odběr fekální elastázy.

Laboratorně bývá přítomna elevace cholestatických jaterních testů a bilirubinémie, zvýšení hladiny IgG4 (norma 0,08–1,4g/l) je považováno za pomocnou metodu k diagnostice AIP (1. typu). Samotná hodnota IgG4 však bez dalších klinických a morfologických informací nestačí ke stanovení diagnózy. Dynamika IgG4 nám může napomoci ke sledování efektivity léčby kortikoidy a dobrá odpověď na tuto léčbu patří mezi jedno z diagnostických kritérií. Zvýšená hladina sérové amylázy a lipázy nemusí být přítomna. Sekundárně elevo-

vaná může být hladina onkomarkeru Ca19-9, která se společně s IgG4 po kortikoterapii upravuje [21].

Mezi charakteristické znaky AIP popisované na zobrazovacích metodách patří zvětšení parenchymu žlázy (na CT typický „sausage-like“ pankreas) s nízkou denzitou/echogenitou (ztráta lobularity), nerovnosti pankreatického vývodu v délce > 1/3 bez prestenotické dilatace, subkapsulární projasnění (capsule-like rim). Tyto rysy jsou velmi variabilní, mohou být jak difuzní, tak fokální.

Jako nejcitlivější metoda k diagnostice chronické, potažmo autoimunitní pankreatitidy se jeví endosonografie (EUS) či MR/MR cholangiografie (MRCP). Pro diagnostiku chronické pankreatitidy má CT vyšetření menší význam, používá se spíše k průkazu komplikací (kalcifikace, akutní exacerbace pankreatitidy) či u pacientů, kteří EUS/MR/MRCP nemohou podstoupit.

Terapie AIP

K základní léčbě symptomatické (bolesti břicha, obstrukční ikterus) AIP patří kortikoterapie. U asymptomatických pacientů můžeme zkusit se zahájením terapie vyčkat. U zhruba 10–25 % dochází ke spontánnímu zlepšení i bez kortikoterapie [22]. Oba typy AIP se vyznačují rychlou odpovědí na terapii steroidy, čímž prakticky potvrzují správnost diagnózy. Léčbu zahajujeme iniciální dávkou 0,6–1 mg/kg/den v prvních 2–4 týdnech s následnou postupnou detrakcí a ponecháním dlouhodobé udržovací dávky 20 mg po dobu 3 měsíců vzhledem k vysoké míře rizika relapsu (až 30 %) [23].

Při relapsu se doporučuje opětovné nasazení kortikoidů. Jako alternativu ke steroidům (při jejich kontraindikaci) uvádí několik studií dobré výsledky rituximabu (monoklonální anti-CD20 protilátka). Síla důkazů podporující optimální terapeutický postup je však vzhledem k vzácnosti onemocnění nízká [23]. Terapeutický algoritmus ukazuje schéma 1.

Dodržování režimového opatření (zákaz alkoholu a cigaret, pankreatická dieta), analgoterapie či podpůrná psychologická péče patří k dalším důležitým bodům v komplexní péči o pacienty s AIP.

Chirurgické řešení lze zvážit u pacientů, u kterých i po komplexním dia-

gnostickém vyšetření nelze vyloučit přítomnost karcinomu pankreatu [21].

Dispenzarizace pacientů s chronickou (autoimunitní) pankreatitidou

Pacienty sledujeme v pravidelných intervalech 6–12 měsíců, které modifikujeme podle potřeby – vždy dle vývoje aktuálního klinického a laboratorního stavu.

Kromě základních laboratoří (krevní obraz a biochemické vyšetření vč. amylázy a lipázy) se zaměřujeme také na možné laboratorní a klinické projevy exokrinní a endokrinní pankreatické insuficience. Pravidelně sledujeme malnutrici (BMI) s kontrolou nutričních parametrů (celková bílkovina, albumin, prealbumin). Ke stanovení exokrinní pankreatické insuficience (EPI) nám napomáhá fekální elastáza [24,25]. Velmi často jsou sníženy hladiny vitaminů A, D, E, K a stopových prvků [26,27]. Pacienti s EPI jsou ve zvýšeném riziku osteoporózy a vzniku patologických fraktur [28], proto je odesíláme na kontrolní denzitometrii à 1–2 roky [29]. Pátráme také po známkách diabetu (glykemie, HbA_{1c}). Změna dynamiky hodnot glykemií nás může upozornit na možný časný projev patologického procesu v parenchymu slinivky. Vždy je nutno registrovat, zda pacient kouří či pije alkohol, a být proaktivní v motivaci stran dodržování režimového opatření. Z obav karcinogeneze sledujeme dynamiku onkomarkerů CEA, Ca 19-9.

Ze zobrazovacích metod je vhodné pacientům provést jednou ročně ultrazvuk břicha, v intervalu 2–3 let pak doplňujeme kontrolní EUS/MR/MRCP k posouzení vývoje progresy známek chronické pankreatitidy. CT vyšetření s ohledem na radiační zátěž užíváme pouze při nutnosti vyloučit akutní komplikace (exacerbace pankreatitidy) či při nemožnosti podstoupit EUS/MR/MRCP. Endoskopická retrogradní cholangiopankreatikografie (ERCP) se pro riziko post-ERCP pankreatitidy taktéž nepoužívá.

AIP a karcinom pankreatu

Karcinom pankreatu patří k nejzákeřnějším onkologickým onemocněním. Vzhledem k počáteční časté bezpříznakovosti je nemoc většinou diagnostikována

pozdě, bez možnosti kurabilního ovlivnění nemoci. Tento nádor představuje třetí nejčastější příčinu úmrtí na zhoubné nádorové onemocnění ve vyspělých zemích. Přitom nemocných celosvětově stále přibývá a udává se, že do roku 2030 půjde o nejčastější smrtelné onemocnění trávicího traktu. ČR se ve výskytu karcinomu pankreatu nachází na 6. místě v Evropě s počtem 2 393 pacientů za rok 2021. Pětileté přežití nedosahuje 10 % [30].

Je známo, že chronický zánět je faktorem, který zvyšuje riziko vzniku malignit (tab. 2). Předpokládá se vztah mezi působením zánětlivých mediátorů, volných kyslíkových radikálů uvolňovaných při chronickém zánětu a akumulací onkogenních mutací. Významnou klinickou otázkou je existence vztahu autoimunitní formy pankreatitidy a rozvoje karcinomu pankreatu, podobně jako je tomu u nemocných s chronickou pankreatitidou.

Mezinárodní retrospektivní studie odhadují kumulativní riziko vzniku rakoviny pankreatu u pacientů s chronickou pankreatitidou na 1,8 % během 10letého intervalu trvání nemoci a až 4 % během 20letého sledování. Toto riziko bylo nezávislé na věku, pohlaví a etiologii pankreatitidy [31].

Mechanismy rizik pro vznik karcinomu pankreatu u pacientů s chronickou pankreatitidou nejsou zcela jasné. Mutace K-ras a jejich možnou roli v indukci pankreatické kancerogeneze popsali Kamisawa et al. [32]. Již v roce 2009 publikoval sdělení s průkazem vysoké positivity mutací K-ras v pankreatických tkáních u osob s autoimunitní formou pankreatitidy.

Ačkoli mnohé studie uvádí AIP jako rizikový faktor pro vznik karcinomu, v počtech a míře rizika se rozcházejí [33,34].

Autoimunitní pankreatitida je stále vzácné onemocnění, proto i většina prací je v kategorii kazuistik. Výsledky studií s větším počtem hodnocených osob jsou rozdílné. Práce publikovaná National Cancer Institute v Bethesda [35] hodnotí > 26 000 osob s chronickou pankreatitidou uvádí výskyt karcinomu pankreatu u 1,1 % osob. Tato hodnota odpovídá také výsledku studie Malka et al. [31] u osob se sporadickou pan-

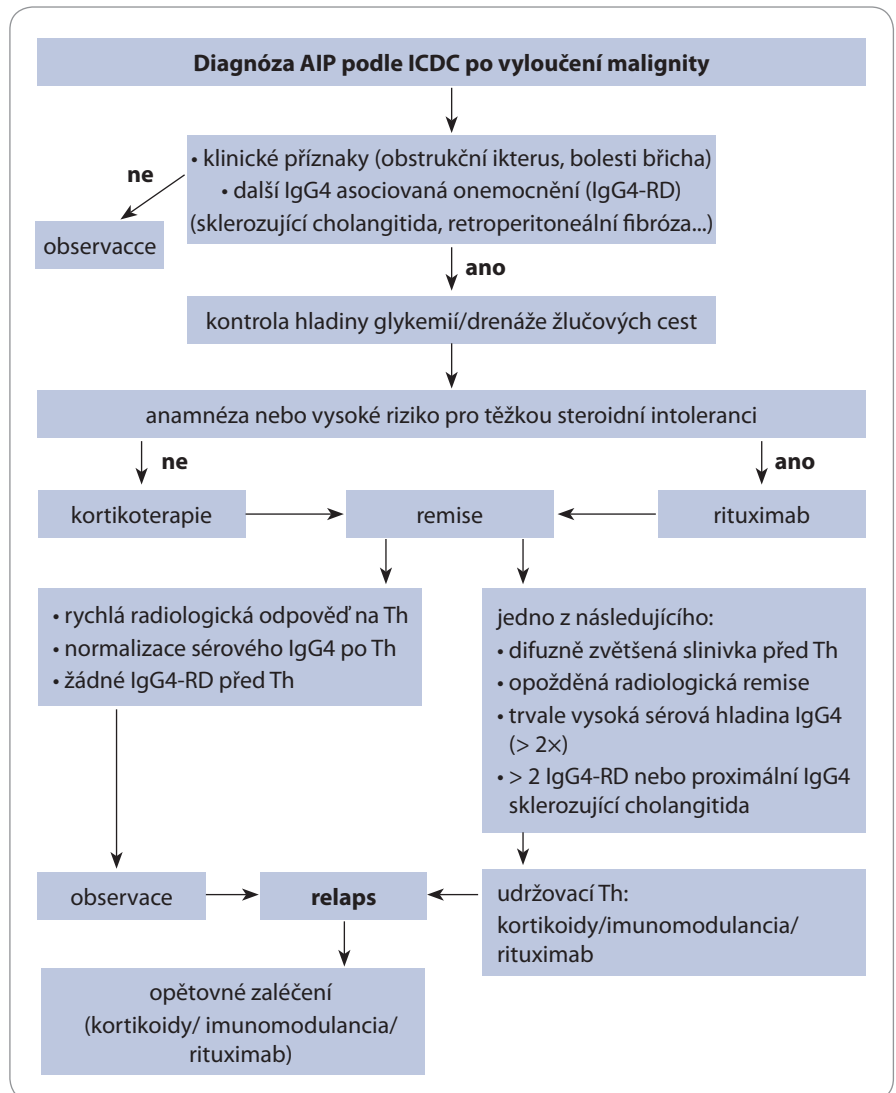


Schéma 1. Terapeutický algoritmus pro autoimunitní pankreatitidu [22].
 AIP – autoimunitní pankreatitida, ICDC – International Consensus Diagnostic Criteria, IgG4-RD – IgG4 asociovaná onemocnění, Th – terapie

Tab. 2. Vznik nádorového onemocnění asociované s chronickým zánětem [10].

Chronický zánět	Související malignita
bronchitis	karcinom plic
pelvické záněty	karcinom ovarií
gastritida	adenokarcinom žaludku
idiopatický střevní zánět	kolorektální karcinom
bradavice	nemelanomový kožní karcinom
chronická pankreatitida	karcinom pankreatu
hepatitida	hepatocelulární karcinom
mononukleóza	non-Hodgkinův lymfom, Burkittův lymfom, Hodgkinova choroba
chronická cholecystitida	karcinom žlučníku

kreatitidou. V další studii hodnotící skupinu 107 osob s autoimunitní pankreatitidou v intervalu 75 měsíců naopak nebyl nalezen žádný karcinom [36].

Autoimunitní pankreatitida je klinickou manifestací skupiny chorob, které označujeme jako IgG4 asociovaná onemocnění (IgG4-related disease). Jejich souvislost s indukci procesu kancerogeneze v těle zkoumali také Shiokawa et al., kteří v retrospektivní studii u 108 osob s AIP popisují přítomnou malignitu v těle v 13,9 % [37]. V další studii Watanabe et al. hodnotili 109 osob, kde byl karcinom nalezen v 26 % případů, z toho ve čtyřech případech se jednalo o karcinom pankreatu [9]. Tyto výsledky ukazují, že IgG4 asociovaná onemocnění jsou rizikovým faktorem pro vznik karcinomu.

Novější metaanalýza z roku 2017 taktéž potvrdila zvýšené riziko rakoviny slinivky u pacientů s chronickou pankreatitidou. Riziko vzniku rakoviny bylo nejvyšší do 2 let od stanovení diagnózy pankreatitidy (16násobné zvýšení). Po 5letém intervalu sledování se však riziko snížilo na 8násobek a po 9 letech na 4násobek ve srovnání s běžnou populací [38].

Macinga et al. [39] v retrospektivní studii hodnotili výskyt AIP z pankreatických resektů provedených pro diagnózu karcinomu pankreatu. Z 295 resektů byla AIP zjištěna u 15 pacientů (5,1 %).

Aktivní systematické vyhledávání nemocných, nejlépe již v časných, často asymptomatických fázích onemocnění, je proto třeba zařadit do systému depistáže v pankreatologii.

Radikální resekce je zatím jedinou potenciální kurabilní metodou léčby rakoviny slinivky, která dává reálnou šanci na dlouhodobé přežití. Přesto je stále 70–80 % nemocných v době stanovení diagnózy nerezekabilních.

Diferenciální diagnostika AIP a karcinom pankreatu

Autoimunitní pankreatitida se řadí mezi rizikové faktory pro vznik karcinomu pankreatu. S jeho vznikem je spojen výhradně 1. typ AIP, tj. forma, která je součástí skupiny chorob označovaných jako IgG4-related disease. Výskyt nádorového onemocnění je zaznamenán nejčastěji již v prvních letech od stanovení

diagnózy AIP. Proto je stran kancerogeneze neoddiskutovatelná nutnost depistáže těchto pacientů. Stálým problémem však zůstává obtížná diferenciální diagnostika. Odlišení AIP od karcinomu pankreatu může být problematické, protože obě tato onemocnění se mohou projevat jako fokální pankreatická léze.

V tuto chvíli neexistují data umožňující doporučení používání nějakého biomarkery/onkomarkery jako screeningové metody k záchytu tumoru pankreatu.

Hladina IgG4 je považována za pomocnou metodu v diagnostice AIP. Mírně zvýšené hladiny IgG4 mohou být také u karcinomu pankreatu, nebývají však zvýšeny více než dvojnásobně [40]. Používané onkomarkery (CEA, Ca 19-9), které mohou navést k diagnostice, nemusejí být vždy specifické (zánětlivé procesy v dutině břišní, ascites, cholestáza při dilataci společných žlučodů) a často jsou jejich signifikantní hodnoty přítomny až při pokročilém onemocnění.

Současně se doporučuje používat pro pankreatický screening kombinace zobrazovacích metod EUS/MR/MRCP [41,42]. Odlišit ale možný tumor od zánětlivého pseudotumoru může být velmi obtížné i s využitím těchto metod. U osob, kde je na zobrazovacích metodách popisováno zvětšení hlavy slinivky s obstrukčním ikterem a dilatovaným pankreatickým vývodem, je nutná histologická verifikace pomocí EUS s tenkojehlovou biopsií (fine needle aspiration biopsy – FNAB). Nicméně i negativní výsledek histologie z FNAB nemusí vyloučit přítomnost karcinomu (nevýtěžný vzorek), biopsie se proto kvůli těmto obavám opakují [21]. V případě podezřelých ložiskových léze v terénu chronické pankreatitidy se tak jedná o velmi obtížnou indikační situaci, kdy je nutné rozhodnout, zda podstoupit radikální chirurgický výkon.

Obtížnou prokazatelností nádorových buněk v ložisku v terénu chronické pankreatitidy se zabývali také autoři z olomouckého pracoviště [43]. Retrospektivně pracovali se souborem 340 pacientů (operovaných mezi lety 2015–2019 pro chronickou pankreatitidu s ložiskem podezřelým na malignitu)

a vyhodnocovali úspěšnost indikace k operačnímu výkonu na základě histopatologických výsledků z resektů. Četnost nepotřebných pravostranných resektů pankreatu dosáhla v této skupině 48 %. V jednom případě se potvrdila histologicky také IgG4 AIP 1. typu.

Přesnost dostupných diagnostických metod u ložiskových lézí v terénu chronických pankreatitid je nedostatečná, lze tedy i nadále předpokládat výskyt ne zcela nutných resekcí výkonů zapříčiněných z obav z nerozpoznaného tumoru pankreatu. Chirurgická resekce je doporučena v případě [42] solidního ložiska pankreatu nejisté povahy o velikosti ≥ 5 mm, pozitivního nebo vysoce suspektního výsledku FNAB nebo cystického ložiska se znepokojivými rysy (solidní komponenta s „enhancementem“, nástěnný nodule nebo výrazné ztluštění stěny, dilatace ≥ 10 mm či náhlá změna kalibru hlavního pankreatického vývodu s distální atrofií, související příznaky pankreatitidy, ikterus nebo bolest pankreatického typu).

Kromě dosavadních diagnostických metod (EUS, MR/MRCP), které jsou nákladné a pro pacienta často nepříjemné, se hledají i další možné neinvazivní potenciální biomarkery ke zlepšení diagnostiky (např. lipidomický test, biomarkery v pankreatické šťávě).

Závěr

Je známo, že chronický zánět je prekurzorem vzniku nádorového bujení. Autoimunitní pankreatitida, podobně jako sporadická chronická pankreatitida, je rizikovým faktorem vzniku pankreatického karcinomu. ČR se ve výskytu karcinomu pankreatu nachází na 6. místě v Evropě s počtem 2 300 pacientů za rok.

Pankreatický adenokarcinom je spojen prakticky výhradně s autoimunitní pankreatitidou 1. typu, tj. s formou, která je součástí skupiny chorob označovaných jako IgG4 asociovaná onemocnění. Zatímco v případě chronické pankreatitidy je dráha zánět → nádor vázána zejména na pankreatickou tkáň, u formy chronické autoimunitní pankreatitidy nejspíše může vzniknout malignita i extrapancreaticky. Zvažován je i koncept, že AIP může být paraneoplastickým projevem. Nejvyšší riziko vzniku malignity je

v prvních letech od stanovení diagnózy AIP. Aktivní systematické vyhledávání a kontroly rizikových osob je proto třeba zařadit do systému depistáží v pankreatologii. Časnost záchytu onemocnění rozhoduje o prognóze pacienta.

Přesnost dostupných diagnostických metod u ložiskových lézí v terénu chronických pankreatitid je nedostatečná. Tato obtížná diferenciální diagnostika je výzvou a motivací k dalšímu výzkumu, který je v této oblasti pankreatologie jistě více než žádoucí.

Literatura

- Yoshida T, Toki F, Takeuchi T et al. Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40(7): 1561–1568. doi: 10.1007/BF02285209.
- Stone JH, Klosroshah A, Desphande V et al. Recommendation for the nomenclature of IgG4 related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012; 64(10): 3061–3067. doi: 10.1002/art.34593.
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis, guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40(3): 352–358. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2.
- Nikolic S, Lanzillotta M, Panic N et al. Unraveling the relationship between autoimmune pancreatitis type 2 and inflammatory bowel disease: results from two centers and systematic review of the literature. *United Eur Gastroenterol J* 2022; 10(5): 496–506. doi: 10.1002/ueg2.12237.
- Dítě P, Novotný I, Kianička B et al. Autoimmune pancreatitis – diagnostic consensus. *Vnitr Lek* 2015; 61(2): 114–118.
- Masamune A, Kikuta K, Hamada S et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol* 2020; 55(4): 462–470. doi: 10.1007/s00535-019-016587.
- Barresi L, Tacelli M, Crinò SF et al. Multicentric Italian survey on daily practice for autoimmune pancreatitis: clinical data, diagnosis, treatment, and evolution toward pancreatic insufficiency. *United Eur Gastroenterol J* 2020; 8(6): 705–715. doi: 10.1177/2050640620924302.
- Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology* 2017; 56(10): 1662–1675. doi: 10.1093/rheumatology/kew431.
- Watanabe T, Minaga K, Kamata K et al. Mechanistic insights into autoimmune pancreatitis. *Trends Immunol* 2018; 39(11): 874–889. doi: 10.1016/j.it.2018.09.005.
- Zhiquan Z, Rigas B. NF- κ B, inflammation and pancreatic cancerogenesis: NF- κ B as a chemoprevention target (review). *Int J Oncol* 2006; 29(1): 185–192.
- Fujioka S, Sclabas GM, Schmidt C et al. Inhibition of constitutive NF- κ B activity by I kappa B alpha M suppresses tumorigenesis. *Oncogene* 2003; 22(9): 1365–1370. doi: 10.1038/sj.onc.1206323.
- Garcea G, Neal CP, Pattenden CJ et al. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2005; 41(15): 2213–2236. doi: 10.1016/j.ejca.2005.04.044.
- Bonizzi G, Karin M. The two NF- κ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol* 2004; 25(6): 280–288. doi: 10.1016/j.it.2004.03.008.
- Sclaba GM, Uwagawa T, Schmidt C et al. Nuclear factor kappa B activation is a potential target for preventing pancreatic carcinoma by aspirin. *Cancer* 2005; 103(12): 2485–2490. doi: 10.1002/cncr.21075.
- Chandler NM, Canete JJ, Callery MP. Increased expression of NF- κ B subunits in human pancreatic cancer cells. *J Surg Res* 2004; 118(1): 9–14. doi: 10.1016/S0022-4804(03)00354-8.
- Sclaba GM, Fujoka S, Schmidt C et al. Restoring apoptosis in pancreatic cancer cells by targeting the nuclear factor-kappaB signaling pathway with the anti-epidermal growth factor antibody IMC-C 225. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(1): 37–43. doi: 10.1016/s1091-255x(02)00088-4.
- Liptay S, Weber CK, Ludwig L et al. Mitogenic and antiapoptotic role of constitutive NF- κ B/Rel activity in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2003; 105(6): 735–746. doi: 10.1002/ijc.11081.
- Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2015; 149(1): 39–51. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.010.
- Chappuis PO, Ghadirian P, Foulkes WD. The role of genetic factors in the etiology of pancreatic adenocarcinoma: an update. *Cancer Invest* 2001; 19(1): 65–75. doi: 10.1081/cnv-100000076.
- Kawa S, Ota M, Yoshizawa K et al. HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in Japanese population. *Gastroenterology* 2012; 122(5): 1264–1269. doi: 10.1053/gast.2002.33022.
- Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United Eur Gastroenterol J* 2020; 8(6): 637–666. doi: 10.1177/2050640620934911.
- Okazaki K, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2017; 17(1): 1–6. doi: 10.1016/j.pan.2016.12.003.
- Overbeek KA, Poulsen JL, Lanzillotta M et al. Type 1 autoimmune pancreatitis in Europe: clinical profile and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22(5): 994–1004.e10. doi: 10.1016/j.cgh.2023.12.010.
- Stein J, Jung M, Sziegoleit A et al. Immunoreactive elastase I: clinical valuation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem* 1996; 42(2): 222–226.
- Toth AZ, Szabo A, Hegyi P et al. Detection of human elastase isoforms by the ScheBo Pancreatic Elastase 1 Test. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312(6): G606–G614. doi: 10.1152/ajpgi.00060.2017.
- Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13(3): 238–242. doi: 10.1016/j.pan.2013.02.008.
- Dujšikova H, Dite P, Tomand J et al. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2008; 8(6): 583–586. doi: 10.1159/000159845.
- Duggan SN, Smyth ND, Murphy A et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(2): 219–228. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.016.
- Samarasekova E, Mohammed S, Carlisle S et al. Pancreatitis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2018; 362: k3443. doi: 10.1136/bmj.k3443.
- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
- Malka D, Hammel P, Maire F et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51(6): 549–552. doi: 10.1136/gut.51.6.849.
- Kamisawa T, Tsuruta K, Okamoto A et al. Frequent and significant K-ras mutation in the pancreas, the bile duct, and the gallbladder in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38(8): 890–895. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181b65a1c.
- Bansal P, Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1995; 109(1): 247–251. doi: 10.1016/0016-5085(95)90291-0.
- Talamini G, Falconi M, Bassi C et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(5): 1253–1260. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01075.x.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2018. [online]. Dostupné z: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/.
- Buijs J, Cahen DL, van Heerde MJ et al. The long-term impact of autoimmune pancreatitis on pancreatic function, quality of life, and life expectancy. *Pancreas* 2015; 44(7): 1065–1071. doi: 10.1097/MPA.0000000000000451.
- Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(4): 610–617. doi: 10.1038/ajg.2012.465.
- Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(9): 1366–1372. doi: 10.1038/ajg.2017.218.
- Macinga P, Bajer L, Del Chiaro M et al. Pancreatic cancer in patients with autoimmune pancreatitis: a scoping review. *Pancreatology* 2021; 21(5): 928–937. doi: 10.1016/j.pan.2021.03.007.
- Bojková M, Dítě P, Dvořáčková J et al. Immunoglobulin G4, autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis* 2015; 33(1): 86–90. doi: 10.1159/000368337.
- Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA clinical practice update on pancreas cancer screening in high-risk individuals: expert review. *Gastroenterology* 2020; 159(1): 358–362. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.088.
- Goggins M, Overbeek KA, Brand R et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 2020; 69(1): 7–17. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319352.
- Loveček M, Skalický P, Tesaříková J et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis – the diagnostic and therapeutic dilemma; an overview of cases. *Rozhl Chir* 2022; 101(11): 549–550. doi: 10.33699/PIS.2022.101.11.549-556.

Léčebná kombinace obinutuzumabu, bendamustinu a dexametazonu dosáhla u pěti pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií hlubší léčebné odpovědi než předchozí linie léčby

The treatment combination of obinutuzumab, bendamustine and dexamethasone achieved a deeper response than the previous line of treatment in five patients with Waldenström's macroglobulinemia

Adam Z., Pour L., Krejčí M., Sandecká V., Štork M., Boichuk I., Král Z.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Rituximab je již standardní součástí léčby pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií (WM). U malé části pacientů se vůči němu však v průběhu podávání rozvine intolerance nebo je léčba málo účinná. U těchto pacientů stojíme před otázkou, zda a s jakým výsledkem lze použít jinou anti-CD20 monoklonální protilátku. **Soubor pacientů a metody:** V letech 2020–2022 jsme podali u pěti pacientů s WM novou anti-CD20 monoklonální protilátku obinutuzumab v kombinaci s bendamustinem a dexametazonem. Všichni pacienti dokončili osm cyklů uvedené léčby. U dvou z nich se jednalo o léčbu 2. linie, u dalších dvou o léčbu 3. linie a u jednoho pacienta byla tato léčba podána v rámci 4. linie. U žádného pacienta jsme nepozorovali signifikantní toxicitu (grade III a IV). **Výsledky:** U všech pěti pacientů bylo dosaženo hlubší léčebné odpovědi (1× kompletní odpověď, 4× velmi dobrá částečná odpověď) než v předchozích liniích léčby. Při mediánu sledování po ukončené léčbě 30 měsíců (rozmezí 28–48) relabovala nemoc pouze u jednoho pacienta, u ostatních trvá remise. **Závěr:** Obinutuzumab v kombinaci s bendamustinem je velmi účinnou alternativou léčby WM. U popsanych pěti pacientů dosáhl obinutuzumab s bendamustinem a dexametazonem hlubší léčebné odpovědi než předchozí léčebné linie. Obinutuzumab představuje lék, který pro vybrané pacienty s WM bude velkým přínosem.

Klíčová slova

Waldenströmova makroglobulinemie – obinutuzumab – bendamustin

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

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



prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

Interní hematologická
a onkologická klinika
LF MU a FN Brno

Jihlavská 20
625 00 Brno

e-mail: adam.zdenek@fnbrno.cz,
pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 9. 2024

Přijato/Accepted: 1. 10. 2024

doi: 10.48095/ccko2024427

Summary

Background: Rituximab is already a standard part of the treatment of patients with Waldenström's macroglobulinemia. However, a small proportion of patients develop intolerance to rituximab during administration or the treatment is not very effective. In these patients, we are faced with the question of whether another anti-CD20 monoclonal antibody can be used and what result will be achieved. **Patient population and methods:** Between 2020 and 2022, we administered the new anti-CD20 monoclonal antibody obinutuzumab in combination with bendamustine and dexamethasone in five patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM). All patients completed eight cycles of the indicated treatment. Two of them received second-line treatment, another two received third-line treatment, and one patient received this treatment as part of fourth-line treatment. We did not observe significant toxicity (grade III and IV) in any patient. **Results:** All five patients achieved a deeper treatment response (once complete response, 4-times very good partial response) than in previous lines of treatment. At a median follow-up after treatment of 29 months (range 28–48), the disease relapsed in one patient only, the others are in remission. **Conclusion:** Obinutuzumab in combination with bendamustine is a very effective treatment alternative for WM. In the described five patients, obinutuzumab with bendamustine and dexamethasone achieved a deeper therapeutic response than the previous treatment lines. Obinutuzumab represents a drug that will be of great benefit to selected patients with WM.

Key words

Waldenström macroglobulinemia – obinutuzumab – bendamustine

Úvod

Waldenströmová makroglobulinemie (WM) patří dle morfologické klasifikace do skupiny chorob zvané low-grade lymfoproliferace nebo též nízce agresivní lymfoproliferace, podobně jako chronická lymfatická leukemie či folikulární lymfom. WM je podstatně vzácnější než tyto dvě jmenované nemoci. Její incidenci v ČR neznáme, ale v USA byla dle analýzy z roku 2023 incidence WM u bělošské populace stanovena na 0,74/100 000 [1]. To je podstatně více, než uváděly předchozí analýzy. Rituximab je naštěstí již schválenou standardní součástí kombinací používaných pro WM. Klinická praxe však ukázala, že část pacientů má vůči rituximabu intoleranci nebo ji postupně během prvních podání rozvine, takže tito nemocní nemohou z léčby rituximabem profitovat. Alternativou jsou další anti-CD20 protilátky, které jsou dnes dostupné. Přehled léčebných možností u WM v roce 2023 byl zveřejněn v časopise Klinická onkologie [2].

Cílem tohoto článku je shrnout výsledky léčby kombinací obinutuzumab, bendamustin a dexametazon u pěti pacientů s WM, která proběhla v letech 2020–2022, a připojit publikované zkušenosti s preparátem obinutuzumab u chorob ze skupiny nízce agresivních lymfoproliferací, mezi něž WM patří. Do září 2024 je v databázi PubMed pouze jedna publikace popisující léčbu WM kombinací obinutuzumabu, v tomto případě v kombinaci s idelalisibem.

Soubor pacientů a metody

V letech 2020–2022 ukončilo na našem pracovišti pět pacientů léčbu WM kombinací obinutuzumabu, bendamustinu a dexametazonu. Tito pacienti pak byli pravidelně sledováni na naší ambulanci. Jedná se o čtyři ženy a jednoho muže. Medián věku pacientů, v němž byla zahájena léčba WM, je 66 (49–78) let. Dvě pacientky byly léčeny obinutuzumabem a bendamustinem v rámci 2. linie léčby, poté co v léčbě 1. linie se objevila intolerance rituximabu. Dvě pacientky měly dvě přechodí linie léčby a jedna pacientka měla tři předchozí linie léčby. Složení přechodících linií léčby dokumentuje tab. 1.

Obinutuzumab jsme podávali v celkové dávce 1 000 mg. První aplikace obinutuzumabu byla rozložena do dvou dnů. První den dostali pacienti 100 mg obinutuzumabu a druhý den pak zbývajících 900 mg. První aplikace obinutuzumabu proběhla za hospitalizace, pro jistotu byli pacienti sledováni na JIP, a další aplikace již probíhaly ambulantně s jednorázovou aplikací celé dávky. Obinutuzumab jsme podávali u pacientů s WM vždy 1× měsíčně, celkem osm cyklů. Kumulativní dávka obinutuzumabu byla tedy 8 000 mg.

Bendamustin jsme podávali našim pacientům v dávce 70 mg/m² ve formě nitrožilní infuze vždy v 1. a 15. den 28denního cyklu. Každý pacient dostal celkem osm těchto cyklů.

V tab. 1 jsou uvedeny předchozí léčebné linie i maximální dosažené léčebné odpovědi po každé linii. Léčba

obinutuzumabem, bendamustinem a dexametazonem dosáhla hlubší léčebné odpovědi, než bylo dosaženo v přechodících léčebných liniích. Při mediánu sledování 30 měsíců došlo pouze u jednoho pacienta k relapsu nemoci, u ostatních čtyř trvá remise nemoci.

Do tab. 2 jsme uvedli některé laboratorní parametry sledované v průběhu léčby obinutuzumabem a bendamustinem. Po ukončení léčby hodnoty koncentrace monoklonálního imunoglobulinu dále klesají.

Diskuze

V diskuzi se zaměříme pouze na přínos monoklonálních anti-CD20 protilátek pro léčbu WM. Globální informace o současné léčbě WM jsme uvedli v jiné publikaci [2]. Vývoj zkušeností s novějšími anti-CD20 monoklonálními protilátkami u jiných low-grade lymfoproliferací nás inspiroval k jejich použití právě pro léčbu progredujících forem WM.

Rituximab je používán již více než 20 let. Pro klinickou praxi byl schválen Agenturou pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration – FDA) v listopadu 1997 a Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency – EMA) v červnu 1998.

Pro pacienty s WM je rituximab standardně podáván s bendamustinem a dříve byl také používán s cyklofosfamidem [3,4].

V dalších letech byly jednak testovány protilátky s jiným cílem, a to s navázaným toxinem nebo bez něj, a jednak probíhaly snahy o optimalizaci anti-

Tab. 1. Pacienti, kteří netolerovali rituximab a byla pro ně použita kombinace obinutuzumab, bendamustin a dexametazon.

Pacient, rok narození a věk při zahájení léčby WM	Předchozí linie léčby, počet cyklů a léčebná odpověď	Datum léčby obinutuzumab + bendamustin + dexametazon, počet cyklů a léčebná odpověď	Trvání léčebné odpovědi (měsíce)
muž, 1954, 66 let	1. linie: 3. až 10. 2019: RCD rituximab s narůstající intolerancí jen do 3. cyklu, od 4. do 8. cyklu jen CD bez rituximabu, efekt: PR 2. linie: 7. 2020 až 1. 2021 8 cyklů bendamustin + dexametazon, efekt: PR	6. 2021 až 3. 2022, 8 cyklů, efekt: VGPR	26 relaps WM 5. 2024, k datu 8. 2024 pacient žije zatím bez léčby
žena, 1950, 71 let	1. linie: 12. 2020 až 5. 2021 rituximab + bendamustin + dexametazon, pro intoleranci rituximabu od 2. do 4. cyklu jen bendamustin + dexametazon, 4. cyklem léčba ukončena, efekt: MR	6. 2021 až 2. 2022, 8 cyklů, efekt: PR při ukončení léčby, později VGPR	30+ k datu 8. 2024 stále trvá VGPR
žena, 1941, 78 let	1. linie: 9. 2019 až 3. 2020 RCD, pro alergii od 3. do 7. cyklu bez R, pouze cyklofosamid + kortikoidy, efekt: PR	8. 2021 až 3. 2022, 8 cyklů, efekt: CR	29+ k datu 8. 2024 stále trvá CR
žena, 1950, 56 let	1. linie: 5. 2006 až 8. 2006 2× R-FLU-Cy s intolerancí R 2. linie 11. 2012 až 6. 2013, 8× CVD, efekt: PR 3. linie: 7. 2017 až 11. 2017 5× bendamustin + dexametazon, efekt: PR	1. 2020 až 8. 2020 8 cyklů, efekt: VGPR	48+ k datu 8. 2024 stále trvá VGPR
žena, 1964, 49 let	1. linie 7. až 10. 2013 R-CHOP intolerance rituximabu, od 2. do 4. cyklu jen CHOP, 4. cyklem léčba ukon- čena, efekt: PR 2. linie 11. 2018 až 3. 2019, 5× bendamustin a dexametazon, efekt: PR	5. 2020 až 12. 2021, 8 cyklů, efekt: VGPR	32+ k datu 8. 2024 stále trvá VGPR

CR – kompletní remise, MR – minimální léčebná odpověď, PR – parciální remise, RCD – rituximab, cyklofosamid, dexametazon, R-CHOP – rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin a prednison, R-FLU-Cy – rituximab, fludarabin, cyklofosamid, VGPR – velmi dobrá parciální remise, WM – Waldenströmova makroglobulinemie

-CD20 monoklonální protilátky s cílem zvýšit vazebnou kapacitu na CD20 antigen, nebo zvýšit aktivitu této protilátky.

Ofatumumab byl syntetizován tak, aby se vázal na nový membránový epitop, a tedy vedl k výraznější, na komplementu závislé cytotoxicitě ve srovnání s rituximabem [5]. Ale i přes vyšší vazebnou kapacitu nebyla v rámci srovnávací studie u pacientů s folikulárním lymfomem prokázána superiorita ofatumumabu nad rituximabem. Podání ofatumumabu se nicméně objevilo v doporučení pro léčbu WM z roku 2016 [6] a v odborné literatuře je několik publikací, které pozitivně hodnotí použití této látky u pacientů s WM a pro léčbu těchto pacientů ji doporučují [7–9].

Další testovanou látkou byl obinutuzumab. Agenturou FDA byl schválen v listopadu 2013 a Agenturou EMA v květnu 2014 v kombinaci s chlorambucilem pro léčbu dříve neléčených pacientů s chronickou B-lymfocytární leukémií. V únoru 2016 byl také obinutuzumab schválen Agenturou FDA pro léčbu refrakterních folikulárních lymfomů v kombinaci s bendamustinem na základě studie GADOLIN [10]. Opět byl tedy schválen pro dvě relativně časté nemoci ze skupiny low-grade lymfoproliferací, zatímco WM zase zůstala stranou zájmu těchto studií jako „orphan disease“.

Obinutuzumab je typ II anti-CD20 protilátky s nižší cytotoxicitou závislou na komplementu, ale s větší intenzitou

buněčné cytotoxicity závislé na protilátce. Obinutuzumab je *in vitro* více účinný než rituximab [11,12]. Srovnávací studie rituximabu, ofatumumabu a obinutuzumabu provedené *in vitro* a na xenograftovém modelu uvádějí, že právě obinutuzumab je z těchto tří anti-CD20 monoklonálních protilátek nejúčinnější [12].

V případě CLL a folikulárního lymfomu je na rozdíl od WM již hodně klinických studií publikovaných *in extenso*, popisujících úspěšné použití obinutuzumabu. Pro rozhodování o léčbě jsou vždy nejdůležitější velké srovnávací studie, a proto stručně uvedeme jejich výsledky.

V rámci randomizované studie fáze II GAUSS byla srovnána monoterapie obi-

Tab. 2. Vývoj laboratorních parametrů při léčbě obinutuzumab, bendamustinu a dexametazonu. Uvedeny jsou laboratorní hodnoty před zahájením této léčby a po jejím ukončení a také nejnižší hodnota M-IgM při sledování po léčbě.

	M-IgM před léčbou (g/l)	M-IgM při ukončení léčby (g/l)	Nejnižší hodnota M-IgM po léčbě	Hb před léčbou (135–175 g/l)	Hb po léčbě (g/l) (135–175 g/l)	CRP před léčbou (0–5 mg/l)	CRP po léčbě (0–5 mg/l)	K/L před léčbou 0,26–1,65	K/L po léčbě 0,26–1,65	Léčebná odpověď
muž, 1954	16	1,5	1,2	116	136	6	4,4	12,5	1,31	VGPR
žena, 1950	12,8	2,8	1	115	134	4,1	3,9	2,27	3,9	PR, později VGPR
žena, 1941	9,3	imuno-fixace negativní	imuno-fixace negativní	118	151	41	6,9	1,68	1,22	CR
žena, 1950	8,6	pod možností kvant. detekce, imuno-fixace pozitivní	imuno-fixace pozitivní	85	130	28	3,6	0,4	0,36	VGPR
žena, 1964	8,9	pod možností kvant. detekce, imuno-fixace pozitivní	imuno-fixace pozitivní	101	118	16	3,8	48,1	3,8	VGPR

FLC K/L – poměr volných lehkých řetězců imunoglobulinů kappa/lambda v séru, Hb – hemoglobin v séru, kvant. – kvantitativní, M-IgM – monoklonální imunoglobulin typu IgM, stanovení elektroforézou a denzitometrie

nutuzumabem a rituximabem. V tomto prvním randomizovaném srovnání byla testována monoterapie obinutuzumabem anebo rituximabem u 175 nemocných s relabujícími indolentními lymfomy po předchozí léčbě kombinovanými režimy s rituximabem. Pacienti dostali v týdenních intervalech čtyři infuze buď rituximabu v dávce 375 mg/m², nebo obinutuzumabu (1 000 mg celková dávka). Po ukončení těchto čtyř aplikací dostávali pacienti s léčebnou odpovědí stejnou látku v rámci udržovací léčby ve dvouměsíčních intervalech po dobu 2 let. V podskupině pacientů s folikulárním lymfomem (n = 149) byla celková léčebná odpověď (overall response rate – ORR) o 11 % vyšší po obinutuzumabu než po rituximabu, a sice 44,6 vs. 33,3 %, (p = 0,08). Tento výsledek byl zřetelný v celé skupině pacientů, v níž nezávislý panel hodnotitelů prokázal vyšší ORR po obinutuzumabu (44,6 %) než po rituximabu (26,7 %) (p = 0,01). Uvedené rozdíly se však nepromítly do zlepšení

bezpříznakového přežití (progression-free survival – PFS) [13].

V klinické studii fáze III GALLIUM bylo randomizováno 1 202 pacientů s folikulárními lymfomy do skupiny léčené standardní chemoterapií buď s klasickou dávkou rituximabu, nebo s klasickou dávkou obinutuzumabu. Obinutuzumab byl v této studii podáván v 1. cyklu 1., 8. a 15. den v dávce 1 000 mg a pak vždy 1. den dalšího cyklu. Rituximab byl podáván v standardní dávce 375 mg/m² 1. den každého cyklu. První hodnocení, které bylo provedeno při mediánu sledování 34,5 měsíce, prokázalo, že chemoterapie v kombinaci s obinutuzumabem měla lepší výsledky, nižší riziko progresu a nižší riziko úmrtí než chemoterapie v kombinaci s rituximabem. Tříleté PFS bylo 80,0 % při použití obinutuzumabu vs. 73,3 % při použití rituximabu [14].

Stejně tak další analýza stejné studie publikovaná s mediánem sledování 41,1 měsíce prokázala, že PFS bylo delší

ve skupině s obinutuzumabem a chemoterapií ve srovnání se skupinou léčenou rituximabem a chemoterapií. Signifikantní rozdíly v délce celkového přežití (overall survival – OS) nebyly ve studii GALLIUM prokázány [15,16].

Pozitivní hodnocení obinutuzumabu u low-grade lymfomů (folikulární lymfom) a dobrou efektivitu další publikace jen potvrdily [17–21].

Do skupiny low-grade lymfomů patří také chronická lymfatická leukemie (CLL), u níž byl také srovnáván obinutuzumab s rituximabem v rámci německé studie CLL11. V této studii byla použita pro pacienty s CLL vyšší dávka rituximabu 500 mg/m², nikoliv standardní dávka 375 mg/m². Obinutuzumab byl použit v klasické dávce 1 000 mg pro jedno podání. Lepší výsledky měla skupina léčená obinutuzumabem a chlorambucilem ve srovnání se skupinou léčenou rituximabem a chlorambucilem [22].

Obinutuzumab byl pochopitelně také testován u difuzního velkobuněčného

Tab. 3. Klinické studie, které měly za cíl srovnat účinnost s obinutuzumabu vs. rituximabu v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií.

Studie, autor	Diagnóza	Počet pacientů	Léčba	ORR %	CR %	PFS
GAUSS, Sehn et al. [13]	Relabující indolentní lymfomy	175	obinutuzumab, monoterapie rituximab, monoterapie	44,6 33,3	41,9 22,7	bez rozdílu bez rozdílu
GALLIUM, Marcus et al. [14,21] Hiddemann et al. [2018]	neléčené folikulární lymfomy	1 202 CHT CVP nebo CHOP nebo bendamustin (použit v 51 %)	obinutuzumab + CHT rituximab + CHT	88,5 86,9	23,8 19,5	3leté PFS 80 % 3leté PFS 73,3 %
CLL11, Goede et al. [22]	chronická lymfatická leukemie	781	obinutuzumab + chlorambucil rituximab (500 mg/m ²) + chlorambucil		20,7 7	medián PFS 26,7 měsíce medián PFS 15,2 měsíce
GOYA, Vitolo et al., [23]	DLBCL	1 418	obinutuzumab + CHOP rituximab + CHOP	bez rozdílu	bez rozdílu	bez rozdílu

CHOP – cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison, CHT – chemoterapie, CR – kompletní remise, DLBCL – difuzní velkobuněčný B-lymfom, ORR – celková míra odpovědi, PFS – přežití bez progresse

B-lymfomu (diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL) v rámci studie fáze III GOYA. U pacientů s DLBCL však nebyly signifikantní rozdíly ve skupinách léčených obinutuzumabem + chemoterapií nebo rituximabem + chemoterapií [23]. Ke stejným závěrům dospěly studie publikované zatím jen ve formě abstraktů [24,25].

Z výše uvedených výsledků klinických studií vyplývá, že obinutuzumab je účinnější než rituximab ve skupině low-grade lymfomů, ale tato přednost, zřetelná velmi dobře u folikulárního lymfomu a CLL, se nepotvrdila ve skupině pacientů s DLBCL a nepotvrdila se ani ve skupině pacientů s lymfomem marginální zóny [26]. Výsledky uvedených srovnávacích studií uvádí tab. 3.

K srpnu 2024 byla zveřejněna pouze jedna metaanalýza vyhodnocující role anti-CD20 protilátek u pacientů s non-hodgkinskými lymfomy s následujícími závěry:

- kombinace obinutuzumabu a chemoterapie signifikantně zlepšuje PFS ve srovnání s kombinací rituximabu a chemoterapie;

- kombinace ofatumumabu a chemoterapie dosahuje nižší ORR než rituximab a chemoterapie;
- ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan zvyšuje ORR ve srovnání s rituximabem a chemoterapií [27], což potvrzuje přehled z roku 2022 [28].

V roce 2019 byla zveřejněna i ekonomická analýza použití obinutuzumabu u pacientů s folikulárním lymfomem v USA. Autoři této analýzy dospěli k závěru, že použití obinutuzumabu s chemoterapií je efektivní i z pohledu vynaložených nákladů a dosažených výsledků [29]. Tato analýza má však platnost pouze pro zemi, v níž byla provedena.

WM je ovšem natolik vzácná nemoc, že organizovat klinické studie je podstatně obtížnější než u častějších diagnóz. A proto do srpna roku 2024 byly zveřejněny závěry jediné studie, v níž byl použit obinutuzumab, v tomto případě v kombinaci s idelalisibem, pro léčbu WM. Celkem 48 pacientů bylo léčeno šesti cykly obinutuzumabu s idelalisibem, který se podával v rámci udržo-

vací léčby po dobu 2 let. Pro nežádoucí účinky léčbu muselo přerušit 26 pacientů: neutropenie s vyskytla u 9,4 %, průměrně u 8,6 % a jaterní toxicita u 9,3% pacientů [30].

Protože WM svým biologickým chováním patří do stejné kategorie CD20 pozitivních low-grade lymfoproliferací jako folikulárním lymfom či CLL, je velmi pravděpodobné, že kombinace s obinutuzumabem budou dosahovat vyšší počet léčebných odpovědí s delším trváním, jak to prokázaly klinické studie v případě CLL anebo folikulárního lymfomu (tab. 3). Naše první zkušenost [31] by tomu nasvědčovala. V březnu 2022 ukončilo tuto léčbu již pět pacientů s WM, kteří netolerovali rituximab. Konstatovali jsme, že ve všech případech bylo dosaženo hlubší léčebné odpovědi než v předchozích liniích léčby. Medián sledování tohoto souboru je nyní 30 měsíců. Nemoc relabovala zatím pouze u jednoho z nich, zatímco u dalších čtyř je nemoc stále v remisi.

To činí kombinaci obinutuzumabu a bendamustinu velmi atraktivní pro pacienty s WM, kteří netolerují rituximab.

Závěr

Monoklonální protilátka rituximab přispěla ke zlepšení léčby WM. Novější alternativní obinutuzumab ale dosáhla v případech folikulárního lymfomu a CLL většího počtu odpovědí i delšího PFS. Spekuluje se, že určitý vliv na to bude mít vyšší kumulativní dávka obinutuzumabu ve srovnání s kumulativní dávkou rituximabu. Klasické schéma léčby obinutuzumabu má v 1. cyklu tři aplikace po 1 000 mg v týdenních intervalech a teprve v dalších cyklech následuje jedna aplikace obinutuzumabu na cyklus. Rituximab se podává jednou za cyklus ve standardní dávce 375 mg/m², vyjma studie CLL11, kdy byla použita dávka 500 mg/m².

Každopádně v uvedeném dávkování je obinutuzumab velmi účinným lékem pro low-grade CD20 pozitivní lymfoproliferace [32]. Obinutuzumab tady představuje užitečnou alternativu rituximabu v případě intolerance rituximabu anebo je alternativou při časně progresi po režimu obsahující rituximab. Vzhledem k malé incidenci WM může zkušenost získaná u pěti pacientů přispět k použití obinutuzumabu nejen u pacientů s frekventnějšími diagnózami ze skupiny low-grade lymfoproliferací, ale také u nemocných s WM.

Literatura

- McMaster ML. The epidemiology of Waldenström macroglobulinemia. *Semin Hematol* 2023; 60(2): 65–72. doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.008.
- Adam Z, Pour L, Zeman D et al. Waldenström's macroglobulinemia – clinical symptoms and review of therapy yesterday, today and tomorrow. *Klein Onkol* 2023; 36(3): 177–191. doi: 10.48095/ccko2023177.
- Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtonis MC et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood* 2015; 126(11): 1392–1394. doi: 10.1182/blood-2015-05-647420.
- Kaščík M, Hájek R, Minařík J et al. Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinémie. *Trans Hematol Dnes* 2022; 28 (Suppl 1): S44–S74.
- Mössner E, Brünker P, Moser P et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new Type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell mediated B cell cytotoxicity. *Blood* 2010; 115(22): 4393–4402. doi: 10.1182/blood-2009-06-225979.
- Leblond V, Kastritis E, Advani R et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on

- Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2016; 128(10): 1321–1328. doi: 10.1182/blood-2016-04-711234.
- Gavriatopoulou M, Kastritis E, Kyrtonis MC et al. Phase 2 study of ofatumumab, fludarabine and cyclophosphamide in relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2017; 58(6): 1506–1508. doi: 10.1080/10428194.2016.1233541.
- Furman RR, Eradat HA, DiRienzo CG et al. Once-weekly ofatumumab in untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2017; 4(1): e24–e34. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30166-1.
- Buske C. Ofatumumab: another way to target CD20 in Waldenström's macroglobulinemia? *Lancet Haematol* 2017; 4(1): e4–e5. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30163-6.
- Sehn LH, Chua N, Mayer J et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(8): 1081–1093. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3.
- García-Muñoz R, López-Díaz-de-Cerio A, Feliu J et al. Follicular lymphoma: *in vitro* effects of combining lymphokine-activated killer (LAK) cell-induced cytotoxicity and rituximab- and obinutuzumab-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) activity. *Immunol Res* 2016; 64(2): 548–557. doi: 10.1007/s12026-015-8747-9.
- Herter S, Herting F, Mundigl O et al. Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab *in vitro* and in xenograft models. *Mol Cancer Ther* 2013; 12(10): 2031–2042. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1182.
- Sehn LH, Goy A, Offner FC et al. Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B cell non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS study. *J Clin Oncol* 2015; 33(30): 3467–3474. doi: 10.1200/JCO.2014.59.2139.
- Marcus RE, Davies AJ, Ando K et al. Obinutuzumab-based induction and maintenance prolongs Progression-Free Survival (PFS) in patients with previously untreated follicular lymphoma: primary results of the randomized phase 3 GALLIUM study. *Blood* 2016; 128(6). doi: 10.1182/blood.V128.22.6.6.
- Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA et al. Immunotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: influence of chemotherapy on efficacy and safety. *J Clin Oncol* 2018; 36(23): 2395–2404. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8960.
- Seymour JF, Marcus R, Davies A et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *Haematologica* 2019; 104(6): 1202–1208. doi: 10.3324/haematologica.2018.209015.
- Jamois C, Gibiansky E, Gibiansky L et al. Role of obinutuzumab exposure on clinical outcome of follicular lymphoma treated with first-line immunochemotherapy. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85(7): 1495–1506. doi: 10.1111/bcp.13920.
- Salles GA, Morschhauser F, Solal-Céligny P et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol* 2013; 31(23): 2920–2926. doi: 10.1200/JCO.2012.46.9718.
- Cheson BD, Chua N, Mayer J et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-

- Hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study. *J Clin Oncol* 2018; 36(22): 2259–2266. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3656.
- Cheson BD, Trask PC, Gribben JG et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma treated in the phase III GADOLIN study with obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone. *Ann Hematol* 2017; 96(2): 253–259. doi: 10.1007/s00277-016-2878-5.
- Marcus R, Devies A, Ando K et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1331–1344. doi: 10.1056/NEJMoal614598.
- Goede V, Fischer K, Engelke A et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015; 29(7): 1602–1604. doi: 10.1038/leu.2015.14.
- Vitolo U, Trněný M, Belada D et al. Obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final results from an open-label, randomized phase 3 study (GOYA). *Blood* 2016; 128(22): 470. doi: 10.1182/blood.V128.22.470.470.
- Sehn LH, Martelli M, Trněný M et al. A randomized, open-label, phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of GOYA. *J Hematol Oncol* 2020; 13(1): 71. doi: 10.1186/s13045-020-00900-7.
- Casasnovas R-O, Salles GA, Oberic L et al. Obinutuzumab versus rituximab in combination with ACVBP-14 or CHOP-14 following a PET-driven strategy in Aa-IP1 1–3 DLBCL patients (< 60 years): third planned interim and final analyses of the gained trial. *Blood* 2017; 130 (Suppl 1): 190. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.190.190.
- Herold M, Hoster E, Janssens A et al. Immunotherapy and maintenance with obinutuzumab or rituximab in patients with previously untreated marginal zone lymphoma in the randomized GALLIUM trial. *Hemasphere* 2022; 6(3): e699. doi: 10.1097/HS9.0000000000000699.
- Luo C, Wu G, Huang X et al. Efficacy and safety of new anti-CD20 monoclonal antibodies versus rituximab for induction therapy of CD20⁺ B-cell non-Hodgkin lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11(1): 3255. doi: 10.1038/s41598-021-82841-w.
- Amhaz G, Bazarbachi A, El-Cheikh J. Immunotherapy in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Res Rep* 2022; 17: 100325. doi: 10.1016/j.lrr.2022.100325.
- Guzauskas GF, Masaquel A, Thuresson PO et al. Obinutuzumab plus chemotherapy followed by obinutuzumab monotherapy is cost-effective vs. rituximab plus chemotherapy followed by rituximab monotherapy for previously untreated follicular lymphoma patients in the United States. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(7): 1668–1676. doi: 10.1080/10428194.2018.1551532.
- Tomowiak C, Poulain S, Herbaux C et al. Obinutuzumab and idelalisib in symptomatic patients with relapsed/refractory Waldenström macroglobulinemia. *Blood Adv* 2021; 5(9): 2438–2446. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003895.
- Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Obinutuzumab v léčbě pacientky s Waldenströmovou makroglobulinémií netolerující rituximab – popis případu. *Trans Hematol Dnes* 2021; 27(2): 160–165. doi: 10.48095/cctahd2021160.
- Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *Br J Haematol* 2018; 182(1): 29–45. doi: 10.1111/bjh.15232.

Current real-world evidence on characteristics and treatment patterns of lung cancer in the single cancer center in the Czech Republic – data from Masaryk Memorial Cancer Institute registry in 2018–2022

Aktuální klinické charakteristiky a léčebné postupy karcinomu plic v onkologickém centru v České republice z reálné praxe – data z registru Masarykova onkologického ústavu z let 2018–2022

Bílek O.¹, Selingerová I.²⁻⁴, Kysela M.¹, Jedlička V.⁵, Kazda T.^{6,7}, Berkovcová J.⁸, Turčáni, P.⁹, Poprach A.¹, Kiss I.¹, Svoboda M.¹, Zdražilová-Dubská L.^{4,10}

¹ Department of Comprehensive Cancer Care, Faculty of Medicine, Masaryk University, and Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

² Department of Clinical Trials, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

³ Department of Mathematics and Statistics, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁴ Department of Pharmacology and CREATIC, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁵ Department of General Surgical Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

⁶ Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, and Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

⁷ Research Center for Applied Molecular Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

⁸ Department of Pathology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

⁹ Center for Pneumology and Interventional Bronchology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

¹⁰ Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Masaryk University, and University Hospital Brno, Czech Republic

Summary

Background: Lung cancer (LC) represents the leading cause of cancer-related deaths in the Czech Republic. Over the past decade, there have been notable advancements in LC treatment based on findings from controlled clinical trials (CTs). However, patients enrolled in CTs may not fully represent the diversity of real-world patient populations from routine clinical practice. To address this gap, we designed an observational retrospective study to describe the real-world evidence of LC treatment from a single-center registry. **Patients and methods:** We present data from an observational, retrospective study based on electronic medical records of adults with LC registered at Masaryk Memorial Cancer Institute between 2018 and 2022. The primary objective was to set up a registry including patient attributes, clinical characteristics, pathological data, treatments, survival outcomes, and adverse events. The patients were identified based on ICD-10 code C34. The study population was further limited to those with verified histological subtypes – non-small cell LC (NSCLC) and small cell LC (SCLC). The primary treatment cohort included patients diagnosed or initiated on primary treatment during the study period. The non-curative systemic therapy cohort consisted of patients who received any systemic anti-cancer therapy with non-curative intent even if being diagnosed before 2018. **Results:** A total of 1,382 patients were identified with the ICD-10 code C34. The eligible cohort included 1,172 LC patients, of whom 877 (75%) were diagnosed during the study period. Out of 827 LC patients included in the primary treatment cohort, 723 (87%) were diagnosed with NSCLC. At LC diagnosis, 56% of patients had stage IV disease. The median follow-up of the primary treatment cohort was 40.4 months, and the five-year overall survival rate was 20% for NSCLC

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.



Ondřej Bílek, MD

Department of Comprehensive Cancer Care

Masaryk Memorial Cancer Institute

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

Czech Republic

e-mail: ondrej.bilek@mou.cz

Submitted/Obdrženo: 26. 9. 2024

Accepted/Přijato: 12. 11. 2024

doi: 10.48095/ccko2024433

patients and 8.2% for SCLC patients. A total of 495 NSCLC and 79 SCLC patients received systemic anti-cancer therapy at any line of treatment. In NSCLC patients, 61 (12%) received next generation sequencing mutation testing, 106 (30%) were identified with PD-L1 \geq 50%, and 170 patients had evidence of particular driver oncogene mutation. Based on the testing, a total of 154 NSCLC patients received target therapy, and 86 NSCLC patients received immunotherapy as monotherapy or in combination with chemotherapy in the first line. **Conclusion:** The presented descriptive study of a consecutive cohort of LC patients from one cancer center over a five-year period (2018–2022) indicates the potential of LC patient registry. The LC registry, with its prospective development including an entire-country extension, provides a tool for real-world evidence that complements data from the registration and post-registration CTs, offering invaluable insights derived from clinical practice.

Key words

lung cancer – real-world evidence – patient registry

Souhrn

Východiska: Karcinom plic představuje v ČR nejčastější příčinu úmrtí v souvislosti s nádorovým onemocněním. V posledních dekádách byl zaznamenán pozoruhodný pokrok v léčbě tohoto onemocnění, a to na základě kontrolovaných klinických studií. Pacienti zařazení do klinických studií však nemusí plně reprezentovat pestrost populace pacientů v reálné praxi. **Pacienti a metody:** Předkládáme data z observační retrospektivní studie vycházející z elektronických zdravotních záznamů dospělých s karcinomem plic registrovaných v Masarykově onkologickém ústavu v letech 2018–2022. Primárním cílem bylo vytvoření registru zahrnujícího základní informace o pacientech, klinické a patologické charakteristiky, léčbu, výsledky přežití a nežádoucí účinky léčby. Pacienti byli identifikováni na základě ICD-10 kódu C34. Studovaná populace byla dále omezena na pacienty s ověřenými histologickými typy – nemalobuněčný (non-small cell lung cancer – NSCLC) a malobuněčný (small cell lung cancer – SCLC) karcinom plic. Primární kohorta zahrnovala pacienty diagnostikované nebo léčené během sledovaného období. Kohortu nekurativní systémové léčby tvořili pacienti, kteří podstoupili jakoukoli systémovou protinádorovou terapii s nekurativním záměrem. **Výsledky:** Celkem bylo do studie zařazeno 1 382 pacientů s MKN-10 kódem C34. Kohorta s histologicky potvrzeným karcinomem plic zahrnovala 1 172 pacientů, z nichž 877 (75 %) bylo diagnostikováno ve sledovaném období. Z 827 pacientů zahrnutých do primární kohorty bylo 723 (87 %) s diagnostikovaným NSCLC. V 56 % případů byl karcinom plic diagnostikován ve IV. klinickém stadiu. Střední doba sledování primární léčebné kohorty byla 40,4 měsíce, 5leté celkové přežití bylo 20 % u pacientů s NSCLC a 8,2 % u pacientů s SCLC. Celkem 495 pacientů s NSCLC a 79 pacientů s SCLC dostávalo systémovou protinádorovou terapii v jakékoli linii léčby. Řídící genová alterace byla zjištěna u 170 pacientů, u 61 (12 %) bylo provedeno testování pomocí sekvenování nové generace. Vysoká exprese PD-L1 \geq 50 % byla zjištěna u 106 (30 %) pacientů. Na základě testování bylo léčeno 154 pacientů s NSCLC cílenou léčbou a 86 pacientů imunoterapií v 1. linii. **Závěr:** Prezentovaná deskriptivní studie pacientů s karcinomem plic z jednoho centra ukazuje potenciál patientského registru. Výsledky mohou doplňovat data z klinických studií a nabízejí cenné poznatky odvozené z reálné praxe.

Klíčová slova

karcinom plic – důkazy z reálné praxe – registr pacientů

Introduction

Lung cancer (LC) is the leading cause of cancer-related death in the Czech Republic. According to the Czech National Cancer Registry, 6,240 LC patients (3,777 men and 2,463 women) were diagnosed in 2021. In the same year, 5,304 people died of LC. Throughout the past decades, LC incidence and mortality have decreased in men but increased in women. Notably, the majority of LC cases are diagnosed in the metastatic stages. The incidence in both sexes reaches 59.4; for men 73.0, for women 46.2 per hundred thousand. Mortality reaches 46.6 for both sexes; for men 59.5, for women 34.1 per hundred thousand [1]. Compared to the European average, the incidence of lung cancer in the Czech Republic was lower for men and slightly higher for women with comparable mortality [2].

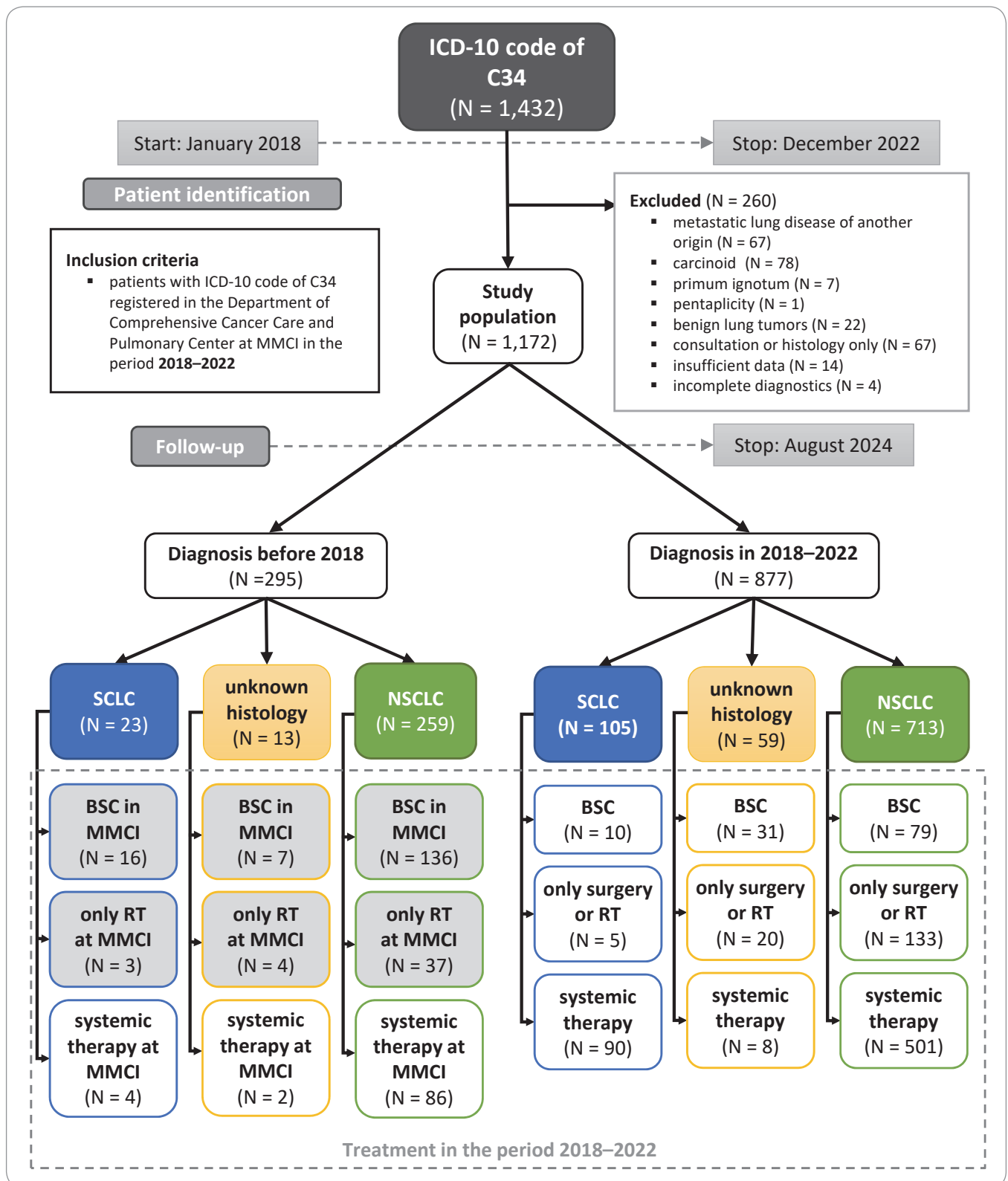
Over the past decade, there have been significant advancements in LC treat-

ment. These include surgery, radiotherapy, and systemic treatment. Surgery is considered particularly for early and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), followed by adjuvant chemotherapy depending on the stage and the presence of risk factors [3]. In the case of residual disease (R1/R2 resection), postoperative radiotherapy is indicated [4]. Treatment results have been improved by adjuvant treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI), ALK-TKI, and adjuvant, neoadjuvant, or perioperative immunotherapy with anti-PD-1/anti-PD-L1 inhibitors [5–9]. Inoperable locally advanced NSCLC is treated with concurrent or sequential radiotherapy and platinum doublet chemotherapy, followed by consolidation immunotherapy if PD-L1 expression is positive [10]. The treatment of advanced NSCLC is based on systemic chemotherapy, targeted therapy, and immunother-

apy [11,12]. To decide on the treatment of NSCLC, testing of PD-L1 expression is necessary. In the case of non-squamous carcinoma, genetic predictors, especially EGFR, ALK, and *ROS1*, are tested. Currently, next-generation sequencing (NGS) is becoming the standard, allowing the testing of additional targets such as *BRAF*, *KRAS*, *RET*, *NTRK*, *MET*, and *HER2*. Additional targets and treatment modalities are currently under investigation.

The treatment of small cell lung cancer (SCLC) is based on chemotherapy. Immunotherapy is included in the first line of treatment in combination with chemotherapy, but it does not achieve such positive results as in other pathological subtypes of LC [13,14]. Concurrent or sequential radiotherapy is indicated for limited stages [15].

Clinical trials (CTs) are usually designed to enroll selected patients with good performance status, adequate organ func-



Scheme 1. Flow chart of the study population with histological subtypes and treatment patterns in the study period. Study population connectivity to other study cohorts: primary treatment cohort (N = 830) consists of SCLC or NSCLC patients diagnosed in 2018–2022 (N = 105 + 713) or diagnosed in 2017 and initiated primary treatment (N = 12) in study period; non-curative systemic therapy cohort (N = 574) – SCLC or NSCLC with any line of treatment (the number is not discernible in the diagram).

BSC – best supportive care, ICD – International Classification of Diseases, MMCI – Masaryk Memorial Cancer Institute, NSCLC – non-small cell lung cancer, RT – radiotherapy, SCLC – small cell lung cancer

tion, without certain comorbidities, and not immunocompromised. Moreover, treatments are administered in highly controlled settings. Therefore, there is a need to generalize findings to patient populations seen in practice that are clinically heterogeneous. This retrospective study presents the findings from real-world evidence (RWE) from a consecutive cohort of LC patients from a single center.

Patients and methods

Study design and data source

This was a non-interventional, observational, retrospective study of LC patients registered in the Department of Comprehensive Cancer Care and Center for Pneumology and Interventional Bronchology at Masaryk Memorial Cancer Institute (MMCI). The study design included a baseline period, a patient identification period, and a follow-up period. The baseline period commenced with the patient's diagnosis and was used to record the demographics, clinical characteristics, and prior treatment of patients. During the patient identification period, eligible patients were identified as described below. The follow-up period was a minimum of 1 year. Data on patient demographics, clinical characteristics, predictive biomarkers, treatments, survival outcomes, and adverse events were retrospectively collected from electronic medical records. All diagnostic procedures, pathological analysis, and treatment were conducted in accordance with the established standards of care within our institution and in alignment with the relevant international guidelines [3,16,17]. Reflex testing for *EGFR*, *ALK*, and *ROS1* aberrations and PD-L1 expression was initiated at the beginning of the study period from January 2018. NGS was initiated in 2021 per individual oncologist request. The study was approved by the Ethical Board of Masaryk Memorial Cancer Institute (MMCI; approval No. 2016/856/MOU).

Patient selection

The identification and inclusion of eligible patients occurred between January 1, 2018, and December 31, 2022. The diagnoses were identified based on outpatient ICD-10 codes (International Clas-

sification of Diseases, 10th revision). An unselected consecutive population of adult patients with at least one inpatient and/or outpatient diagnosis of LC (ICD-10: C34) within the specified period was identified. Subsequently, patients with carcinoid, benign lung tumors, and proven metastatic lung disease of another origin, as well as patients treated in another center who only received a second-opinion consultation, were excluded from the study.

Study objectives

The overall study objective was to set up a registry of LC patients with a particular emphasis on clinical characteristics and treatment patterns. The objective of the presented part of the study was to describe a consecutive cohort of real-world LC patients from a single cancer center over a five-year period. The description included the following subobjectives: 1) the LC patient characteristics; 2) the primary tumor diagnosis and their treatment approach; 3) systemic anti-cancer therapy with non-curative intent; 4) the presence of driver oncogene mutations.

Study cohorts

Subcohorts of patients from the study population, comprising all eligible patients, were considered for the individual subobjective. The primary treatment cohort consisted of consecutive patients with histologically confirmed LC who were diagnosed or initiated primary treatment during the study period. The non-curative systemic therapy cohort consisted of patients with histologically confirmed LC who received any systemic anti-cancer therapy with non-curative intent (at any line of treatment) even if being diagnosed before 2018. Additionally, the patients were considered separately according to histological subtypes (SCLC and NSCLC).

Statistical analysis

Given the nature of the objectives, the majority of reported data were based on descriptive statistical analyses, and no hypothesis was tested. Patient and treatment characteristics were described using standard summary statistics, including the median and range for continuous varia-

bles, and frequencies and proportions for categorical variables. Overall survival (OS) was defined as the time from diagnosis to death from any cause. Survival curves were estimated using the Kaplan–Meier method. The follow-up was determined using the reverse Kaplan–Meier method. All statistical analyses were performed using the R software, version 4.4.0.

Results

Study population

A total of 1,382 patients were identified with ICD-10 code of C34 within the study period. From the initial cohort, 260 patients were excluded. The eligible cohort included 1,172 LC patients, of whom 877 (75%) were diagnosed during the study period (Scheme 1). The median age at diagnosis was 68 years (range 21–81), with a male predominance (58%), and 80% of ever smokers. The baseline demographics and clinical characteristics of the patients in the study cohort (N = 1 172) are summarized in Tab. 1, depending on whether they were diagnosed during the study period and the histological subtypes.

LC diagnostic subtypes and their primary treatment

The primary treatment cohort included 830 LC patients, three with a missing disease stage were excluded. Out of these 827 LC patients, 722 (87%) were diagnosed with NSCLC, with 457 (63% of NSCLC) of these being non-squamous. At NSCLC diagnosis, 54% of patients had stage IV disease. The most common metastatic sites were lungs or pleura (49%), bones (42%) and adrenal glands (17%). Of the NSCLC patients, 11% were not indicated for any form of anti-cancer treatment but for the best supportive care (BSC), 21% underwent lung surgery, 74% received systemic anti-cancer treatment, and 28% underwent lung irradiation. A total of 13 (1.8%) NSCLC patients were indicated for neoadjuvant therapy. A total of 88 (12%) patients underwent systemic treatment combined with radiotherapy (concomitant or sequential), and 25 (28%) patients continued consolidation immunotherapy following the completion of concomitant chemoradiotherapy. Among the

Tab. 1. Clinical characteristics of lung cancer patients who registered at MMCI within the study period 2018–2022.

	Diagnosis before 2018, N = 295			Diagnosis in 2018–2022, N = 877		
	SCLC N = 23	NSCLC N = 259	Unknown histology N = 13	SCLC N = 105	NSCLC N = 713	Unknown histology N = 59
Age at diagnosis (years)						
Median (range)	68 (51–77)	66 (21–85)	73 (61–86)	66 (41–83)	68 (24–87)	72 (48–89)
Ever smokers						
	22 (96%)	189 (75%)	13 (100%)	92 (94%)	529 (79%)	42 (86%)
missing	0	7	0	7	42	10
Men						
	16 (70%)	147 (57%)	9 (69%)	55 (52%)	419 (59%)	39 (66%)
NSCLC subtype						
squamous		80 (31%)			224 (31%)	
nonsquamous		168 (65%)			451 (63%)	
adenosquamous		4 (1.5%)			6 (0.8%)	
NOS		7 (2.7%)			32 (4.5%)	
missing	23	0	13	105	0	59
Laterality						
right	13 (57%)	145 (56%)	10 (77%)	48 (48%)	411 (58%)	32 (58%)
left	10 (43%)	114 (44%)	3 (23%)	52 (52%)	298 (42%)	23 (42%)
missing				5	4	4
Stage						
I	3 (13%)	92 (36%)	0 (0%)	4 (3.9%)	86 (12%)	3 (5.7%)
II	2 (8.7%)	38 (15%)	3 (27%)	6 (5.8%)	54 (7.6%)	4 (7.5%)
III	9 (39%)	66 (25%)	2 (18%)	18 (17%)	187 (26%)	8 (15%)
IV	9 (39%)	63 (24%)	6 (55%)	75 (73%)	385 (54%)	38 (72%)
missing	0	0	2	2	1	6
Lungs and pleura metastases						
	4 (44%)	32 (51%)	4 (67%)	32 (43%)	190 (49%)	19 (51%)
Adrenal metastases						
	3 (33%)	8 (13%)	1 (17%)	20 (27%)	66 (17%)	8 (22%)
CNS metastases						
	0 (0%)	8 (13%)	0 (0%)	13 (17%)	49 (13%)	8 (22%)
Bone metastases						
	2 (22%)	25 (40%)	1 (17%)	21 (28%)	161 (42%)	15 (41%)
Liver metastases						
	3 (33%)	15 (24%)	1 (17%)	31 (41%)	67 (17%)	8 (22%)
Other metastases						
	2 (22%)	10 (16%)	1 (17%)	20 (27%)	76 (20%)	5 (14%)
Second primary cancer prior LC						
	6 (26%)	46 (18%)	2 (15%)	13 (12%)	97 (14%)	8 (14%)
Second primary cancer synchronously with LC						
	0 (0%)	13 (5.0%)	2 (15%)	2 (1.9%)	32 (4.5%)	1 (1.7%)
Second primary cancer after LC						
	1 (4.3%)	32 (12%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (2.0%)	0 (0%)

CNS – central nervous system, LC – lung cancer, NOS – not otherwise specified, NSCLC – non-small cell lung cancer, SCLC – small cell lung cancer

105 SCLC patients, 72% were diagnosed with metastatic disease, predominantly involving the lung or pleura (43%) or the liver (41%). The vast majority of SCLC patients (90%) received systemic treatment based on a platinum doublet. De-

tailed clinical and treatment characteristics are outlined in Tab. 2.

A total of 582 patients (70%) died during a median follow-up period of 40.4 months (95% CI 36.5–45.3). The median overall survival (OS) was

17.2 months (95% CI 14.5–19.4) with a five-year OS of 20% (95% CI 16–24%) for NSCLC patients and the median OS was 9.0 months (95% CI 7.4–10.7) with a five-year OS of 8.2% (95% CI 3.2–21%) for SCLC patients (Fig. 1).

Tab. 2. Characteristics and treatment approach of the primary tumors for patients in the primary treatment cohort.

	NSCLC, N = 722				SCLC, N = 105			
	Stage I N = 88 (12%)	Stage II N = 55 (7.6%)	Stage III N = 190 (26%)	Stage IV N = 389 (54%)	Stage I N = 4 (3.8%)	Stage II N = 6 (5.7%)	Stage III N = 19 (18%)	Stage IV N = 76 (72%)
Year of diagnosis								
2017	2 (2.3%)	1 (1.8%)	3 (1.6%)	4 (1.0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	1 (1.3%)
2018	15 (17%)	11 (20%)	33 (17%)	52 (13%)	0 (0%)	3 (50%)	3 (16%)	14 (18%)
2019	17 (19%)	9 (16%)	30 (16%)	79 (20%)	0 (0%)	1 (17%)	1 (5.3%)	12 (16%)
2020	13 (15%)	9 (16%)	39 (21%)	75 (19%)	1 (25%)	2 (33%)	5 (26%)	18 (24%)
2021	17 (19%)	6 (11%)	37 (19%)	70 (18%)	1 (25%)	0 (0%)	1 (5.3%)	7 (9.2%)
2022	24 (27%)	19 (35%)	48 (25%)	109 (28%)	2 (50%)	0 (0%)	8 (42%)	24 (32%)
NSCLC subtype								
squamous	29 (33%)	16 (29%)	87 (46%)	94 (24%)				
nonsquamous	53 (60%)	35 (64%)	95 (50%)	274 (70%)				
adenosquamous	2 (2.3%)	1 (1.8%)	2 (1.1%)	1 (0.3%)				
NOS	4 (4.5%)	3 (5.5%)	6 (3.2%)	20 (5.1%)				
Nonsquamous subtype								
adenocarcinoma	51/53 (96%)	35/35 (100%)	88/95 (93%)	267/274 (97%)				
large cell carcinoma	2/53 (3.8%)	0/35 (0%)	3/95 (3.2%)	3/274 (1.1%)				
other	0/53 (0%)	0/35 (0%)	4/95 (4.2%)	4/274 (1.5%)				
Lungs and pleura/ adrenal/CNS/bone/liver/other metastases (stage IV)	191/68/50/162/68/78 (49%/17%/13%/42%/17%/20%)				33/20/13/21/31/20 (43%/26%/17%/28%/41%/26%)			
Best supportive care	5 (5.7%)	4 (7.3%)	20 (11%)	50 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	7 (9.2%)
Lung surgery	59 (67%)	36 (65%)	43 (23%)	13 (3.3%)	1 (25%)	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)
Lung surgery type								
extra-anatomical resection	8/59 (14%)	2/36 (5.6%)	3/43 (7.0%)	4/13 (31%)	1/1 (100%)		0/1 (0%)	
lobectomy	48/59 (81%)	31/36 (86%)	33/43 (77%)	8/13 (62%)	0/1 (0%)		0/1 (0%)	
pneumonectomy	1/59 (1.7%)	3/36 (8.3%)	7/43 (16%)	1/13 (7.7%)	0/1 (0%)		0/1 (0%)	
segmentectomy	2/59 (3.4%)	0/36 (0%)	0/43 (0%)	0/13 (0%)	0/1 (0%)		1/1 (100%)	
Residual tumor	0/59 (0%)	5/36 (14%)	4/43 (9.3%)	1/13 (7.7%)	1/1 (100%)		0/1 (0%)	
Metastasectomy				11 (2.8%)				0 (0%)
Systemic treatment	21 (24%)	27 (49%)	136 (72%)	294 (76%)	4 (100%)	6 (100%)	17 (89%)	64 (84%)
RT – lung irradiation	26 (30%)	16 (29%)	111 (58%)	48 (12%)	3 (75%)	6 (100%)	15 (79%)	12 (16%)
Type of lung irradiation								
definitive combined with systemic treatment	5 (19%)	5 (31%)	72 (65%)	0 (0%)	1 (33%)	6 (100%)	11 (73%)	0 (0%)
definitive (non-stereotactic) without systemic treatment	0 (0%)	3 (19%)	12 (11%)	1 (2.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
SBRT	21 (81%)	1 (6.3%)	1 (0.9%)	4 (8.3%)	2 (67%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
palliative	0 (0%)	7 (44%)	26 (23%)	43 (90%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (27%)	12 (100%)

CNS – central nervous system, NSCLC – non-small cell lung cancer, RT – radiotherapy, SBRT – stereotactic body radiation therapy, SCLC – small cell lung cancer

Tab. 2 – continuing. Characteristics and treatment approach of the primary tumors for patients in the primary treatment cohort.

	NSCLC, N = 722				SCLC, N = 105			
	Stage I N = 88 (12%)	Stage II N = 55 (7.6%)	Stage III N = 190 (26%)	Stage IV N = 389 (54%)	Stage I N = 4 (3.8%)	Stage II N = 6 (5.7%)	Stage III N = 19 (18%)	Stage IV N = 76 (72%)
Total dose of definitive (non-stereotactic) RT								
< 60 Gy	2/5 (40%)	7/8 (88%)	46/83 (55%)		1/1 (100%)	5/6 (83%)	10/11 (91%)	
≥ 60 Gy	3/5 (60%)	1/8 (13%)	37/83 (45%)		0/1 (0%)	1/6 (17%)	1/11 (9.1%)	
RT – non-pulmonary metastases irradiation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	108 (28%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	17 (22%)
Neoadjuvant therapy	0 (0%)	0 (0%)	13 (6.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Consolidation immunotherapy	0 (0%)	1 (1.8%)	24 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Curative systemic treatment								
platinum doublet	17/20 (85%)	23/24 (96%)	82/96 (85%)		4/4 (100%)	6/6 (100%)	11/11 (100%)	
platinum	0/20 (0%)	0/24 (0%)	4/96 (4.2%)		0/4 (0%)	0/6 (0%)	0/11 (0%)	
osimertinib	3/20 (15%)	0/24 (0%)	0/96 (0%)		0/4 (0%)	0/6 (0%)	0/11 (0%)	
treatment in clinical trial	0/20 (0%)	1/24 (4.2%)	10/96 (10%)		0/4 (0%)	0/6 (0%)	0/11 (0%)	
durvalumab	0/20 (0%)	1/24 (4.2%)	18/96 (19%)		0/4 (0%)	0/6 (0%)	0/11 (0%)	

CNS – central nervous system, NSCLC – non-small cell lung cancer, RT – radiotherapy, SBRT – stereotactic body radiation therapy, SCLC – small cell lung cancer

Non-curative systemic anti-cancer therapy

A total of 574 patients received any systemic anti-cancer therapy with non-curative intent (at any line of treatment), of whom 517 (90%) patients initiated first-line therapy during the study period. Detailed anti-cancer therapy regimens received at any line of treatment are shown in Tab. 3. A total of 154 NSCLC patients received target therapy based on genetic predictors, and 86 NSCLC patients received immunotherapy as monotherapy or in combination with chemotherapy in the first line. The majority of the SCLC patients were treated with chemotherapy, three patients underwent immunotherapy combined with chemotherapy during the study period 2018–2022.

Driver oncogene mutations and PD-L1 testing

Out of 722 NSCLC patients from the primary treatment cohort, 552 (76%) patients received reflex or NGS mutation

testing within four months of LC diagnosis, while 599 (83%) patients received such testing during follow-up. Out of the tested patients, 86 (19%), 21 (5%), and 8 (2.2%) patients were positively tested for *EGFR*, *ALK*, or *ROS-1* mutations, respectively. Tumor proportion score (TPS) analysis revealed 307 (57%) patients positive for PD-L1 expression. Out of 495 patients observed in the non-curative systemic therapy cohort, 61 (12%) patients received NGS mutation testing. In total, 106 (30%) patients were identified with PD-L1 TPS greater than or equal to 50%, and 170 patients had evidence of particular driver oncogene mutation (Tab. 4).

Discussion

This study presents RWE from a consecutive cohort of LC patients from one cancer care center over a period of 5 years with a minimum follow-up of 1 year. It provides comprehensive data on the characteristics of patients and documents the continuous development of

LC therapy. The limitations of the cross-sectional approach rely mainly on temporal issues. In particular, the types of systemic anti-cancer treatment and biomarker strategy evolved over time in LC management and therefore the presented data are pertinent to the indicated period of the study. The timing of the study to COVID-19 pandemic caused inequality in terms of LC diagnosis in 2021–2022. In the cohort of LC patients diagnosed during the study period, a decrease in the number of new LC patients was observed in 2021 followed by a significant increase in 2022, particularly those with SCLC. The study covers the period of the COVID-19 pandemic, which peaked in 2021, that is likely the primary reason for the postponement of LC diagnosis from 2021 to 2022 in a significant number of patients [18–20]. Furthermore, the establishment of the Center for Pneumology and Interventional Bronchology at MMCI in April 2022 may be confounding variable partially contributing to the observed in-

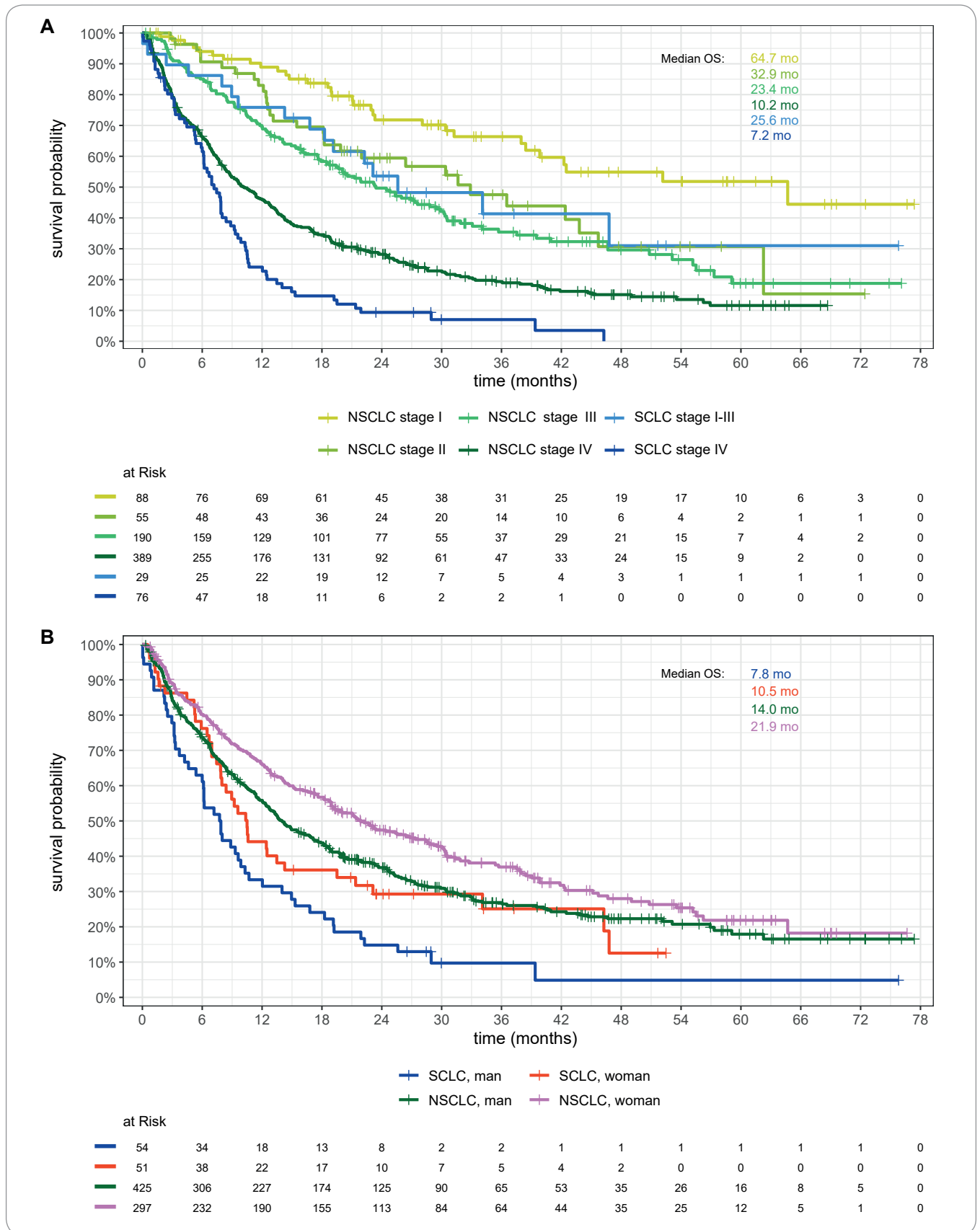


Fig. 1. Kaplan–Meier estimates of overall survival according to histological subtypes and disease stage (A) or sex (B). NSCLC – non-small cell lung cancer, OS – overall survival, SCLC – small cell lung cancer

Tab. 3. Anti-cancer therapy regimens received with non-curative intent (at any line of treatment) in the non-curative systemic therapy cohort during the pre-defined period.

Treatment regimen	Overall N = 574	Nonsqua- mous NSCLC N = 337	Squamous NSCLC N = 135	Other NSCLC N = 23	SCLC N = 79
osimertinib	43 (7.5%)	42 (12%)	0 (0%)	1 (4.3%)	0 (0%)
afatinib	23 (4.0%)	22 (6.5%)	0 (0%)	1 (4.3%)	0 (0%)
gefitinib	34 (5.9%)	33 (9.8%)	0 (0%)	1 (4.3%)	0 (0%)
erlotinib	13 (2.3%)	13 (3.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
amivantamab	2 (0.3%)	2 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
neratinib	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
krizotinib	14 (2.4%)	12 (3.6%)	0 (0%)	2 (8.7%)	0 (0%)
ceritinib	14 (2.4%)	13 (3.9%)	0 (0%)	1 (4.3%)	0 (0%)
alektinib	29 (5.1%)	28 (8.3%)	0 (0%)	1 (4.3%)	0 (0%)
brigatinib	3 (0.5%)	2 (0.6%)	0 (0%)	1 (4.3%)	0 (0%)
lorlatinib	13 (2.3%)	11 (3.3%)	0 (0%)	2 (8.7%)	0 (0%)
entrectinib	6 (1.0%)	6 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
dabrafenib + trametinib	5 (0.9%)	5 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
selperkatinib	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
pralsetinib	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
kapmatinib	2 (0.3%)	2 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
tepotinib	2 (0.3%)	2 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
sotorasib	5 (0.9%)	5 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
trastuzumab deruxtekan	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
pembrolizumab	36 (6.3%)	24 (7.1%)	11 (8.1%)	1 (4.3%)	0 (0%)
platinum doublet + pembrolizumab	44 (7.7%)	36 (11%)	7 (5.2%)	1 (4.3%)	0 (0%)
nivolumab	51 (8.9%)	24 (7.1%)	26 (19%)	1 (4.3%)	0 (0%)
platinum doublet + ipilimumab + nivolumab	6 (1.0%)	5 (1.5%)	1 (0.7%)	0 (0%)	0 (0%)
atezolizumab	13 (2.3%)	9 (2.7%)	4 (3.0%)	0 (0%)	0 (0%)
platinum doublet + atezolizumab	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.3%)
platinum doublet + bevacizumab + atezolizumab	3 (0.5%)	3 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
platinum doublet + durvalumab	2 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.5%)
platinum doublet	282 (49%)	135 (40%)	78 (58%)	13 (57%)	57 (72%)
platinum doublet + bevacizumab	4 (0.7%)	3 (0.9%)	0 (0%)	1 (4.3%)	0 (0%)
platinum	81 (14%)	41 (12%)	18 (13%)	2 (8.7%)	20 (25%)
taxan	85 (15%)	46 (14%)	25 (19%)	1 (4.3%)	13 (16%)
pemetrexed	28 (4.9%)	25 (7.4%)	1 (0.7%)	2 (8.7%)	0 (0%)
vinorelbin	18 (3.1%)	10 (3.0%)	6 (4.4%)	1 (4.3%)	1 (1.3%)
gemcitabin	12 (2.1%)	5 (1.5%)	6 (4.4%)	1 (4.3%)	0 (0%)
topotekan	7 (1.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (8.9%)
etoposid	5 (0.9%)	3 (0.9%)	2 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)
treatment in clinical trial	9 (1.6%)	7 (2.1%)	2 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)

NSCLC – non-small cell lung cancer, SCLC – small cell lung cancer

Tab. 4. Driver oncogene mutations and PD-L1 expression detected during follow-up in the primary treatment cohort of NSCLC patients and the non-curative systemic therapy cohort of NSCLC patients.

	Primary treatment cohort, N = 722			Non-curative systemic therapy cohort, N = 495		
	nonsquamous NSCLC N = 457	squamous NSCLC N = 226	other NSCLC N = 39	nonsquamous NSCLC N = 337	squamous NSCLC N = 135	other NSCLC N = 23
PD-L1 TPS						
0	165/373 (44%)	55/145 (38%)	8/17 (47%)	107/262 (41%)	34/84 (40%)	5/13 (38%)
1–9	36/373 (9.7%)	19/145 (13%)	2/17 (12%)	28/262 (11%)	9/84 (11%)	2/13 (15%)
10–49	66/373 (18%)	36/145 (25%)	2/17 (12%)	48/262 (18%)	17/84 (20%)	3/13 (23%)
50–100	106/373 (28%)	35/145 (24%)	5/17 (29%)	79/262 (30%)	24/84 (29%)	3/13 (23%)
EGFR alteration	85/406 (21%)	0/16 (0%)	1/27 (3.7%)	85/327 (26%)	0/14 (0%)	1/15 (6.7%)
<i>Ex19Del</i>	46/85 (54%)		1/1 (100%)	46/85 (54%)		0/1 (0%)
<i>L858R</i>	20/85 (24%)		0/1 (0%)	19/85 (22%)		0/1 (0%)
<i>L861Q</i>	3/85 (3.5%)		0/1 (0%)	3/85 (3.5%)		1/1 (100%)
<i>Ex20Ins</i>	9/85 (11%)		0/1 (0%)	8/85 (9.4%)		0/1 (0%)
<i>S768I</i>	2/85 (2.4%)		0/1 (0%)	3/85 (3.5%)		0/1 (0%)
<i>G719X</i>	6/85 (7.1%)		0/1 (0%)	8/85 (9.4%)		0/1 (0%)
<i>G709A</i>	1/85 (1.2%)		0/1 (0%)	1/85 (1.2%)		0/1 (0%)
<i>E7109A</i>	0/85 (0%)		0/1 (0%)	1/85 (1.2%)		0/1 (0%)
<i>I744M</i>	1/85 (1.2%)		0/1 (0%)	1/85 (1.2%)		0/1 (0%)
<i>E709X</i>	1/85 (1.2%)		0/1 (0%)	1/85 (1.2%)		0/1 (0%)
secondary <i>T790M</i>	16/30 (53%)			19/43 (44%)		0/1 (0%)
secondary <i>C797S</i>	1/30 (3.3%)			1/43 (2.3%)		0/1 (0%)
ALK gene fusion	20/385 (5.2%)	0/16 (0%)	1/16 (6.3%)	37/311 (12%)	0/12 (0%)	2/11 (18%)
ROS1 gene fusion	8/338 (2.4%)	0/11 (0%)	0/15 (0%)	8/269 (3.0%)	0/8 (0%)	0/10 (0%)
BRAF mutation	10/81 (12%)	0/3 (0%)	0/2 (0%)	7/65 (11%)	0/4 (0%)	0/2 (0%)
<i>V600E</i>	5/10 (50%)			5/7 (71%)		
<i>nonV600E</i>	5/8 (63%)			2/5 (40%)		
RET gene fusion	4/73 (5.5%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	2/55 (3.6%)	0/4 (0%)	0/2 (0%)
MET alteration						
amplification	6/73 (8.2%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	5/55 (9.1%)	0/4 (0%)	0/2 (0%)
exon 14 skipping mutations	3/73 (4.1%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	2/55 (3.6%)	0/4 (0%)	0/2 (0%)
fusions	1/73 (1.4%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	1/55 (1.8%)	0/4 (0%)	0/2 (0%)
NTRK gene fusion	0/73 (0%)	0/2 (100%)	0/2 (100%)	0/55 (0%)	0/4 (0%)	0/2 (0%)
HER2 mutation	3/73 (4.1%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	1/55 (1.8%)	0/4 (0%)	0/2 (0%)
KRAS mutation	29/77 (38%)	0/2 (0%)	1/2 (50%)	21/59 (36%)	0/4 (0%)	1/2 (50%)
<i>G12C</i>	19/29 (66%)		1/1 (100%)	13/21 (62%)		1/1 (100%)
<i>G12A</i>	1/27 (3.7%)		0/1 (0%)	1/19 (5.3%)		0/1 (0%)
<i>G12D</i>	5/27 (19%)		0/1 (0%)	4/19 (21%)		0/1 (0%)
<i>G12F</i>	1/27 (3.7%)		0/1 (0%)	0/19 (0%)		0/1 (0%)
<i>G12R</i>	1/27 (3.7%)		0/1 (0%)	1/19 (5.3%)		0/1 (0%)
<i>G12V</i>	3/27 (11%)		0/1 (0%)	3/19 (16%)		0/1 (0%)

NSCLC – non-small cell lung cancer, SCLC – small cell lung cancer, TPS – tumor proportion score, TSO – TruSight Oncology, TMB – tumor mutational burden

Tab. 4 – continuing. Driver oncogene mutations and PD-L1 expression detected during follow-up in the primary treatment cohort of NSCLC patients and the non-curative systemic therapy cohort of NSCLC patients.

	Primary treatment cohort, N = 722			Non-curative systemic therapy cohort, N = 495		
	nonsquamous NSCLC N = 457	squamous NSCLC N = 226	other NSCLC N = 39	nonsquamous NSCLC N = 337	squamous NSCLC N = 135	other NSCLC N = 23
TSO 500	73 (16%)	2 (0.9%)	2 (5.1%)	55 (16%)	4 (3.0%)	2 (8.7%)
TMB level (mutations/Mb)						
0–9	47/71 (66%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	35/54 (65%)	2/4 (50%)	1/2 (50%)
≥ 10	24/71 (34%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	19/54 (35%)	2/4 (50%)	1/2 (50%)

NSCLC – non-small cell lung cancer, SCLC – small cell lung cancer, TPS – tumor proportion score, TSO – TruSight Oncology, TMB – tumor mutational burden

crease in the number of new LC cases in 2022 in this particular study. Further analysis of survival characteristics will be performed on more mature data with longer follow-up.

It is important to note that the LC patient characteristics presented here, such as disease stage and their genetic characteristics including the frequency of targetable genetic alterations, and in turn, the frequency of targeted therapy and subsequently survival rates, are pertinent to the lung cancer care center and do not reflect the general LC patient population. MMCI, as one of the Complex Oncological Centers in the Czech Republic, provides increased access to targeted therapy on the one hand and registers LC patients with more advanced disease on the other, which affects outcomes related to clinical characteristics and survival.

As anti-cancer treatments advance, there is an urgent need for RWE to complement the knowledge gained from registration and post-registration clinical trials (CTs), whose limitations, predominantly caused by particular patient populations and particular cancer care center processes, make it difficult to generalize findings to larger, more inclusive populations of patients, providers, and health care delivery systems or settings that reflect current cancer care practice [21,22]. RWE has the potential to produce useful data in terms of treatment sequence, considering that one

of the major limitations of the evidence produced by CTs is that most trials are focused on the comparison of treatments within a specific line of therapy and are not designed to allow comparisons of sequences. From this perspective, RWE could integrate the evidence from CTs, especially in those treatment settings characterized by the recent introduction of novel therapeutic options. However, studies evaluating RWE have limitations primarily due to their retrospective nature [23,24]. The presented study is related to the development of the registry of LC patients at MMCI with the intention of prospective patient recruitment in the future that would mitigate the inherent limitations of retrospective data analysis and provide more relevant data for both cancer patient care and clinical research.

Conclusion

RWE, as a complement to the registration and post-registration CTs, provides invaluable insights derived from clinical practice. The presented descriptive study of a consecutive cohort of LC patients from one cancer care center over a five-year period indicates the potential of the LC patient registry and its prospective development. The establishment of the LC patient registry filled the gap in LC RWE in the Czech Republic, and its extension to other LC care centers is a promising avenue for the future of clinically oriented research, the implementation of precision medicine para-

digm to LC management, and finally, effective lung cancer care.

Acknowledgment

The authors thank all colleagues contributing to the multidisciplinary care of lung cancer patients in MMCI, namely I. Koloušková, J. Podhorec, S. Bořilová, S. Špelda, P. Grell, P. Burkoň, R. Dymáčková, A. Kudláček, J. Doležal, A. Peštál, Z. Chovanec, T. Horváth, and L. Jakubíková.

Dedication

This research was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic – conceptual development of research organization (MMCI, 00209805), by the project National Institute for Cancer Research (Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5102) – Funded by the European Union – Next Generation EU, by the LRI projects CZE-CRIN (no. LM2023049) and BBRMI.cz (no. LM2023033) and by European Regional Development Fund (project no. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001674).

References

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>.
- EU Science Hub. Cancer cases and deaths on the rise in the EU. [online]. Available from: https://joint-research-centre.ec.europa.eu/jrc-news-and-updates/cancer-cases-and-deaths-rise-eu-2023-10-02_en.
- Modrá kniha České onkologické společnosti. [online]. Available from: <https://www.links.cz/files/modra-kniha/21.pdf>.
- Süveg K, Le Pechoux C, Faivre-Finn C et al. Role of post-operative radiotherapy in the management for resected NSCLC – decision criteria in clinical routine pre- and post-lungART. *Clin Lung Cancer* 2021; 22(6): 579–586. doi: 10.1016/j.clcc.2021.08.007.
- Wu YL, Herbst RS, Mann H et al. ADAURA: phase III, double-blind, randomized study of osimertinib versus placebo in EGFR mutation-positive early-stage NSCLC after complete surgical resection. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(4): e533–e536. doi: 10.1016/j.clcc.2018.04.004.
- Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS et al. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2024; 390(14): 1265–1276. doi: 10.1056/NEJMoa2310532.

7. Felip E, Altorki N, Zhou C et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10308): 1344–1357. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
8. Spicer J, Girard N, Provencio M et al. Neoadjuvant nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with resectable NSCLC: 4-year update from CheckMate 816. *J Clin Oncol* 2024; 42 (Suppl 17): LBA8010. doi: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA8010.
9. Wakelee H, Liberman M, Kato T et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023; 389(6): 491–503. doi: 10.1056/NEJMoa2302983.
10. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: an update from the PACIFIC trial. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl 15): 8511. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511.
11. Lahiri A, Maji A, Potdar PD et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer* 2023; 22(1): 40. doi: 10.1186/s12943-023-01740-y.
12. Herrera-Juárez M, Serrano-Gómez C, Bote-de-Cabo H et al. Targeted therapy for lung cancer: beyond EGFR and ALK. *Cancer* 2023; 129(12): 1803–1820. doi: 10.1002/cncr.34757.
13. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394(10212): 1929–1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
14. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(23): 2220–2229. doi: 10.1056/NEJMoa1809064.
15. Senan S, Shire N, Mak G et al. ADRIATIC: a phase III trial of durvalumab ± tremelimumab after concurrent chemoradiation for patients with limited stage small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl 2): ii25. doi: 10.1093/annonc/mdz071.007.
16. Společnost českých patologů. Nádory plic – doporučený postup pro biotické vyšetření. [online]. Available from: https://www.patologie.info/soubory/all/standardy/2019-5_Guideline-pl%C3%ADce-web.pdf.
17. Stanovisko VZP ČR, ČOS ČLS JEP a SČP ČLS JEP. Prediktivní testování solidních nádorů. [online]. Available from: https://www.patologie.info/soubory/all/Prediktivni%20testovani%20solidnich%20nadoru_12_2023_Stanovisko_VZP-SZP-COS-SCP.pdf.
18. Maringe C, Spicer J, Morris M et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* 2020; 21(8): 1023–1034. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30388-0.
19. Terashima T, Tsutsumi A, Iwami E et al. Delayed visit and treatment of lung cancer during the coronavirus disease 2019 pandemic in Japan: a retrospective study. *J Int Med Res* 2022; 50(5): 03000605221097375. doi: 10.1177/03000605221097375.
20. Tarawneh TS, Mack EKM, Faoro C et al. Diagnostic and therapeutic delays in lung cancer during the COVID-19 pandemic: a single center experience at a German Cancer center. *BMC Pulm Med* 2024; 24(1): 320. doi: 10.1186/s12890-024-03082-x.
21. Divan HA, Bittoni MA, Krishna A et al. Real-world patient characteristics and treatment patterns in US patients with advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2024; 24(1): 424. doi: 10.1186/s12885-024-12126-8.
22. Hardtstock F, Myers D, Li T et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: a German retrospective data analysis. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 260. doi: 10.1186/s12885-020-06738-z.
23. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ et al. Real-world evidence – what is it and what can it tell us? *N Engl J Med* 2016; 375(23): 2293–2297. doi: 10.1056/NEJMs1609216.
24. Di Maio M, Perrone F, Conte P. Real-world evidence in oncology: opportunities and limitations. *Oncologist* 2020; 25(5): e746–e752. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0647.

Chemoterapie jako optimální léčebná možnost po selhání imunoterapie a cílené léčby u pokročilého a generalizovaného maligního melanomu

Chemotherapy as an optimal treatment option after failure of immunotherapy and targeted therapy in advanced and metastatic melanoma

Šulc D.^{1,2}

¹ Onkologická klinika FZS UJEP a Masarykovy nemocnice Ústí nad Labem

² LF v Plzni UK

Souhrn

Východiska: V současné době neexistuje žádná léčba, kterou lze jednoznačně doporučit v indikaci léčby pokročilého melanomu další, tj. 2. nebo 3. linie po selhání moderní imunoterapie a/nebo cílené léčby. Jednou z možností je chemoterapie, jejíž úloha je ale jak z důvodu špatných historických zkušeností, tak z důvodu nedostatku důkazů o účinnosti po předchozí léčbě novodobými preparáty zpochybňována. **Soubor pacientů a metody:** Na našem pracovišti se nám podařilo shromáždit soubor 23 pacientů s pokročilým kožním melanomem, u kterých došlo v letech 2017–2023 k selhání moderní systémové léčby na bázi imunoterapie anti-PD-1 protilátkou nebo k selhání cílené léčby BRAFi (+MEKi). U všech těchto pacientů byla následně indikována monochemoterapie dakarbazinem. Léčebný efekt byl hodnocen podle kritérií RECIST/iRECIST a máme k dispozici i data o přežití u všech pacientů. **Výsledky:** V našem souboru jsme prokázali velmi častý výskyt léčebných odpovědí (3× kompletní remise, 6× parciální remise, četnost léčebných odpovědí 39 %, 2× stabilní onemocnění), a také dlouhou dobou jejich trvání. Celkové přežití od zahájení terapie 2., resp. 3. linie dakarbazinem v tomto souboru činí 14,7 měsíce a doba do progresu 9,3 měsíce. V případech, kdy bylo dosaženo klinického benefitu (kompletní remise, parciální remise nebo stabilní onemocnění – 11×, 48 %) pak činí hodnoty přežití bez progresu 16,4 měsíce a celkové přežití 23,3 měsíce. **Závěr:** Tyto skvělé výsledky ukazují, že úlohu chemoterapie v této indikaci nelze zpochybňovat. Zároveň také vyvolávají otázky, čím jsou tyto až neočekávatelně dobré výsledky způsobeny a zda např. předchozí imunoterapie nemá senzibilizační a potenciační efekt pro následnou chemoterapii.

Klíčová slova

chemoterapie – 2. linie – melanom – imunoterapie – cílená léčba – dakarbazin

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. David Šulc

Onkologická klinika FZS UJEP
Masarykova nemocnice Ústí nad
Labem

Sociální péče 3316/12A
401 13 Ústí nad Labem
e-mail: davidsulc@yahoo.com

Obdrženo/Submitted: 7. 7. 2024

Přijato/Accepted: 18. 8. 2024

doi: 10.48095/ccko2024445

Summary

Background: Currently, there is no standard option that can be routinely recommended for the treatment of advanced melanoma after failure of modern immunotherapy and/or targeted therapy. Chemotherapy is an option, but its role is considered to be questionable. These doubts are based on historical experiences with chemotherapy, however, there is a lack of evidence of chemotherapy effectiveness after previous treatment with modern systemic therapy. **Patients and methods:** At our institution, we managed to collect a set of 23 patients with advanced cutaneous melanoma who failed modern systemic treatment based on anti-PD-1 antibody immunotherapy or after failure of BRAFi (+MEKi) targeted treatments in the years 2017–2023. Dacarbazine monotherapy was indicated as further line systemic treatment for all these patients. The treatment effect was evaluated according to the RECIST/iRECIST criteria, and we also earned survival data for all patients. **Results:** In our group, we observed substantial treatment response rate (complete remission 3 times, partial remission 6 times, response rate 39 %, stable disease twice), as well as long duration of those responses. Overall survival from the start of the therapy on second- or third-line dacarbazine in this group was 14.7 months and progression free survival was 9.3 months. In cases where a clinical benefit was achieved (complete remission, partial remission, or stable disease – 11 times, 48%), the progression-free survival and overall survival values are 16.4 and 23.3 months respectively. **Conclusion:** These excellent results show that the role of chemotherapy in this indication should not be doubted. Obviously, this raises questions about the reasons why these unexpectedly good results were achieved. We should seriously consider the possibility that previous immunotherapy does have a sensitizing and potentiating effect for subsequent chemotherapy.

Key words

chemotherapy – second line – melanoma – immunotherapy – targeted therapy – dacarbazine

Úvod

V posledním desetiletí nastal v oblasti léčby melanomu překotný rozvoj léčebných možností. Nástup nových imunoterapeutik a cílené léčby radikálně změnil prognózu našich pacientů, a to do té míry, že se dá často hovořit o možnosti vyléčení této choroby i v pokročilém stadiu. Na druhou stranu je zde stále značný podíl pacientů, u kterých i po těchto léčebných metodách dojde k progresi onemocnění a je nutno u nich myslet na léčbu v dalších liniích. Zvláště to pak platí pro pacienty s BRAF-nemutovaným typem melanomu (BRAFWT), kde jsou ověřené možnosti léčby vyčerpány již 1. linií léčby, která je dnes standardně založena na anti-PD-1 protilátce, a pokud dojde k selhání léčby, je v 2. linii volba terapie obtížná a nemáme žádnou evidence-based možnost, jak v této situaci postupovat. Tato práce se zabývá možností využití systémové chemoterapie v této indikaci. Je nutno připustit, že se jedná o léčbu, která je považována za kontroverzní a možná i pochybnou. V dostupných léčebných doporučeních je kladen maximální důraz na využití všech metod moderní imunoterapie a cílené léčby, ale v otázce indikace chemoterapie po selhání těchto léčebných možností jsou doporučení velmi opatrná. Konkrétně National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines uvádějí, že chemoterapie by měla být zvažována přísně individuálně a pří-

pad od případu [1]. V Modré knize České onkologické společnosti je pak uvedeno v odstavci o chemoterapii následující: „Neexistují důkazy o účinnosti chemoterapie po selhání cílené léčby a moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory“ [2]. Dá se tedy říct, že chemoterapie v této indikaci rozhodně není metodou standardní. V reálné praxi se pak postupy liší pracoviště od pracoviště a někteří kolegové se netají názorem, že chemoterapii dakarbazinem považují v této indikaci za „toxické placebo“. Na našem pracovišti naopak využíváme v této indikaci konkrétně chemoterapii dakarbazinem zcela standardně a zde bych se rád podělil s možná až překvapivě výbornými zkušenostmi s jejími efekty po selhání předchozí moderní léčby.

Historie a současnost chemoterapie v léčbě maligního melanomu

Chemoterapie byla podávána do příchodu výše zmíněných moderních léčebných metod sice standardně, nicméně s velmi frustrujícími výsledky. Procenta léčebných odpovědí byla vždy velmi nízká a přežití pacientů krátké. Jednotlivé léčebné možnosti zahrnovaly jak monochemoterapii, kombinovanou chemoterapii, tak kombinace s imunoterapií na bázi cytokinů. Kombinované režimy vykazovaly jen o málo lepší léčebné výsledky. Obecně lze dle dostupných dat z léčby 1. linie očekávat

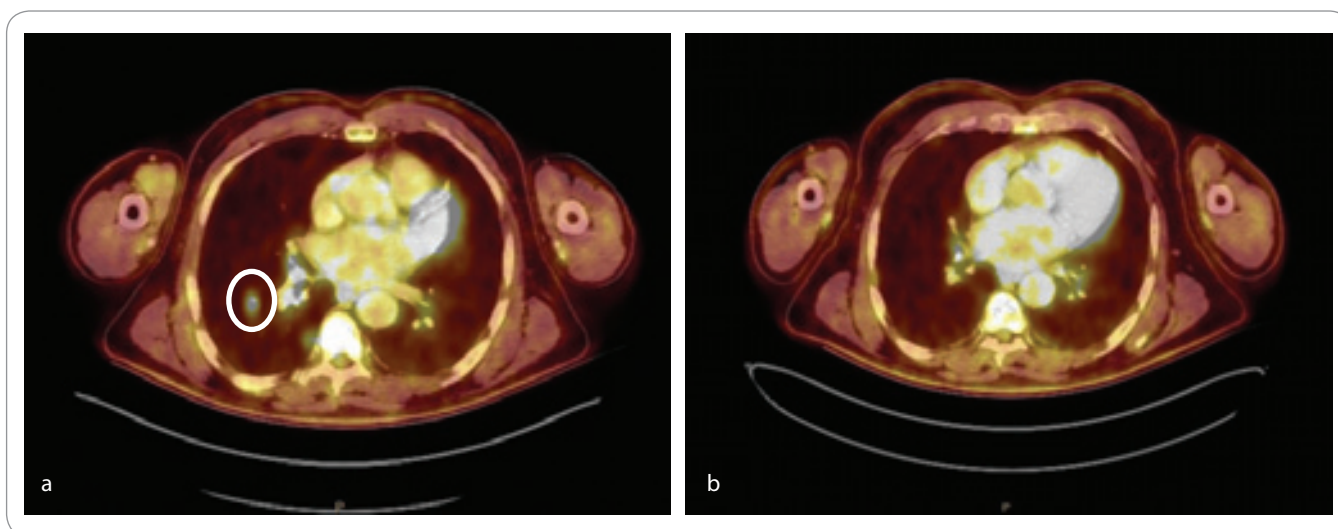
léčebné odpovědi při použití monoterapií (dakarbazin, temozolomid, fotemustin) okolo 10 % a při použití kombináčnických režimů zhruba 20 % [3].

Příchod imunoterapie na bázi anti-PD-1 protilátek a cílená léčba u BRAF-mutovaných (BRAFWT) případů změnila zcela léčebné postupy u pokročilého melanomu i prognózu těchto pacientů. Díky tomu jsme mohli na z hlediska efektivity neuspokojivou chemoterapii na nějaký čas zapomenout. Nicméně pro léčbu v dalších liniích zůstala chemoterapie jednou z léčebných možností, které lze v následných liniích léčby zvažovat. Zároveň právě díky dobrým efektům moderní léčby vznikla nová populace pacientů, kteří mají za sebou nejméně jednu linii moderní léčby. Tito pak po jejím selhání očekávají, že jim bude ještě něco nabídnuto. V této indikaci, kdy indikujeme léčbu, u které nejsme plně přesvědčeni o její efektivitě, je na prvním místě pravidlo, že pacienta nesmíme paliativní systémovou léčbou poškodit a zhoršit mu kvalitu života, a tak je pro nás metodou volby monoterapie, a to vesměs dakarbazinem. Chemoterapii jsme takto standardně indikovali vždy při progresi po léčbě anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), ale také po selhání léčby BRAFWT melanomu cílenou terapií na bázi inhibitorů BRAF. V této indikaci totiž do roku 2020 nebyla hrazena léčba nivolumabem, a tak máme zkušenosti i s efekty chemoterapie v 2. linii

Tab. 1. Vstupní charakteristiky a léčebné výsledky u jednotlivých pacientů

Pac. č.	Věk/ Pohl.	Prim. lok.	M1 lok.	Mutace	1. linie	TTP 1L	DTIC	Odpověď	PFS	Žije 7/24	OS	Jiná syst. terapie	Pozn.
1	64/M	trup	LYM, ST	BRAF	DAB + TRA	26 m	4/19–2/20	CR	10 m	ne	13 m	NIV 3. linie, TTP 2 m	
2	40/M	trup	BRA, PUL, LYM, OSS	BRAF	DAB	9 m	11/17–12/17	PD	2 m	ne	4 m	ne	
3	42/M	hlava	HEP, ADR, ST	BRAF	DAB	7 m	11/17–1/18	PD	3 m	ne	4 m	ne	
4	72/Ž	trup	PUL, LYM	BRAF	DAB	8 m	7/18–9/18	PD	3 m	ne	24 m	NIV 3. linie, TTP 7 m	
5	67/Ž	konč.	HEP, ST	BRAF	DAB	9 m	2/20–10/22	CR (trvá)	52 m+	ano	52 m+	ne	
6	78/M	konč.	PUL, ST	WT	PEM	5 m	9/19–6/21	PR	20 m	ano	57 m+	ne	opak. RT
7	74/Ž	ALM	LYM, ST	WT	PEM	10 m	6/20–8/20	PD	2 m	ne	4 m	ne	
8	59/M	trup	PUL, LYM, ST	WT	PEM	6 m	2/21–10/21	PR	8 m	ne	10 m	ne	
9	68/Ž	konč.	PUL, LYM	BRAF	VEM	5 m	8/17–11/17	PD	3 m	ne	5 m	ne	
10	60/Ž	trup	HEP, BRA	WT	NIV	5 m	7/17–11/17	PD	4 m	ne	7 m	ne	
11	45/M	ALM	HEP, MAR	WT	NIV	9 m	3/19–3/20	PR	12 m	ne	19 m	ne	
12	77/M	ALM	HEP, PUL, LYM	WT	NIV	4 m	8/20–2/22	CR	18 m	ne	34 m	ne	
13	63/M	ALM	PUL	WT	(DTIC)		1/23–5/23	PD	4 m	ne	11 m	NIV adjuv., TFI 3 m	
14	71/M	konč.	LYM	BRAF	DAB + TRA	22 m	1/22–5/22	PD	4 m	ne	12 m	NIV 2. linie, TTP 6 m	DTIC 3. linie
15	72/Ž	trup	PUL, LYM, OTH	WT	PEM	21 m	7/22–10/23	PR	15 m	ano	23 m+	ne	
16	67/M	konč.	LYM, ADR, ST	WT	NIV	46 m	3/22–3/22	PD	1 m	ne	1 m	ne	
17	77/M	hlava	LYM	WT	NIV	31 m	2/23–5/24	PR	15 m	ano	16 m+	ne	
18	69/Ž	ALM	LYM, ST	WT	NIV	4 m	11/22–9/23	SD	10 m	ne	12 m	ne	
19	77/M	trup	LYM, OSS	WT	NIV	8 m	9/23–11/23	PD	2 m	ne	2 m	ne	
20	70/Ž	ALM	LYM, PUL	WT	NIV	4 m	10/23–11/23	PD	4 m	ne	2 m	ne	
21	63/Ž	konč.	LYM	BRAF	DAB + TRA	27 m	6/23–dosud	PR (trvá)	13 m+	ano	13 m+	NIV adjuv., selh. 8 m	
22	62/Ž	trup	HEP, OSS, LYM	BRAF	ENK + BIN	21 m	1/23–5/23	PD	3 m	ne	6 m	NIV adjuv., selh. 5 m	
23	72/M	trup	BRA, PUL, ADR, PER	WT	PEM	7 m	12/23–dosud	SD (trvá)	7 m+	ano	7 m+	ne	

adjuv. – adjuvantní léčba, ADR – nadledvinové ALM – akrolentiginózní melanom, BIN – binimetinib, BRA – mozkové, CR – kompletní remise, DAB – dabrafenib, DTIC – období podávání dakarbazinu, ENK – enkorafenib, HEP – jaterní, konč. – končetina, LYM – uzlinové, m – měsíc, M – muž, M1 lok. – lokalizace metastáz, MAR – kostní dřeň, NIV – nivolumab, OS – celkové přežití, OSS – kostní, pac. – pacient, OTH – jiné, PD – progresse onemocnění, PEM – pembrolizumab, PER – peritoneální, PFS – přežití bez progresse od zahájení chemoterapie, PR – partiální remise, prim. lok. – primární lokalizace, PUL – plicní, selh. – selhání léčby, RT – radioterapie, SD – stabilní onemocnění, ST – měkké tkáně, TFI – interval bez léčby, TRA – trametinib, TTP 1L – čas do progresse na 1. linii, věk – věk v době zahájení chemoterapie, WT – wild type, ZEL – vemurafenib, Ž – žena



Obr. 1. Kompletní regrese plicní metastázy u pacienta č. 12; PET/CT z 7. 8. 2020 (a) a 15. 2. 2021 (b).

léčby po léčbě BRAFi (+MEKi). Vzhledem k tomu, že jsme evidovali několik významných a dlouhotrvajících léčebných odpovědí na chemoterapii v této indikaci, rozhodli jsme se tento soubor retrospektivně zpracovat a výsledky léčby zhodnotit.

Charakteristika sledovaného souboru

Jde o soubor 23 pacientů, kteří byli léčeni moderní systémovou léčbou v letech 2017–2023 a na této léčbě zprogrezovali. U všech pacientů byla uniformně do 2., resp. 3. linie indikována monochemoterapie dakarbazinem 1 g/m² à 3–4 týdny, nicméně soubor je heterogenní v parametru úvodní systémové léčby. Všem pacientům s BRAFwt byla v 1. linii podána léčba anti-PD-1 protilátkou a všem pacientům s BRAF-mutovanými tumory byla podána v 1. linii léčba na bázi inhibitoru BRAF, většinou šlo o kombinaci dabrafenibu s trametinibem. Skutečnost, že i těmto pacientům byla v 2. linii léčby nabídnuta možnost chemoterapie a nikoliv imunoterapie, byla dána tehdy neexistující úhradou anti-PD-1 terapie v 2. linii léčby. Posléze se díky dočasně platné úhradě nivolumabu v 2. linii léčby stalo zcela standardním podání imunoterapie po selhání terapie BRAFi+MEKi. V současnosti sice v této indikaci nivolumab úhradu ze zdravotního pojištění opět nemá, i přesto lze soubor pacientů léčených te-

rapíí BRAFi+MEKi následovanou chemoterapií považovat za historický. Naopak sekvence anti-PD-1 terapie následovaná chemoterapií zůstává pro nás standardním léčebným schématem. Do sledování jsme nezahrnuli pacienty s uveálním melanomem ani se slizničním melanomem, u kterých je efektivita systémové terapie obecně velmi nízká, a proto je u nich efektivita léčby v následných liniích téměř nehodnotitelná.

Výsledky

Léčba je pacienty obecně velmi dobře snášena, nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky léčby a u žádného pacienta nebylo nutno léčbu z důvodu toxicity ukončit nebo přerušit. K hodnocení efektu léčby melanomu na našem pracovišti vzhledem k dostupnosti a dobré výtěžnosti metody používáme téměř výhradně PET-CT s fluoro-deoxyglukózou. Tato metoda je proto rutinně používána i ke zhodnocení efektu chemoterapie, a tak máme velmi přesné informace o efektivitě podané léčby. Výrazné léčebné odpovědi, které jsme po podání chemoterapie evidovali, jsme zprvu považovali za náhodné, posléze se však výskyt dobrých léčebných odpovědí opakoval a navíc měly i dlouhou dobu trvání. Proto jsme provedli retrospektivní zhodnocení léčebné efektivity.

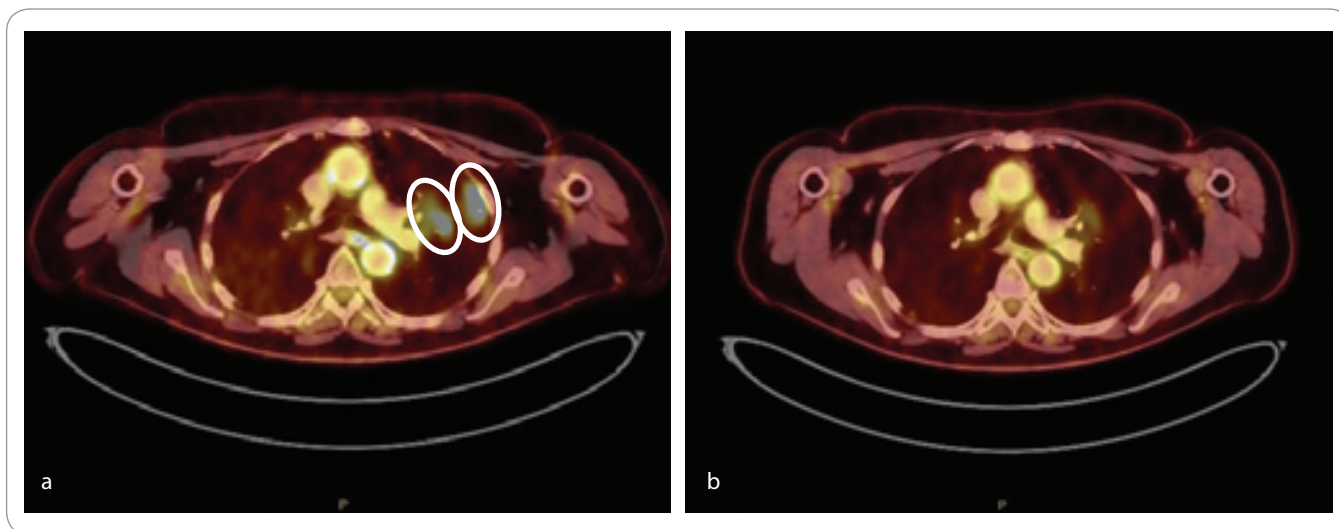
Výsledkem je, že se nám podařilo prokázat velmi častý výskyt léčebných

odpovědí (3× kompletní remise, 6× parciální remise, četnost léčebných odpovědí 39 %, 2× stabilní onemocnění) a také dlouhou dobou trvání těchto léčebných odpovědí. Celkové přežití (overall survival – OS) od zahájení terapie 2., resp. 3. linie dakarbazinem v tomto souboru činí 14,7 měsíce a doba do progresu (progression-free survival – PFS) 9,3 měsíce. V případech, kdy bylo dosaženo klinického benefitu (kompletní remise, parciální remise nebo stabilní onemocnění – 11×, 48 %) pak činí hodnoty přežití bez progresu 16,4 měsíce a celkové přežití 23,3 měsíce. Nebyla nalezena jednoznačná korelace mezi délkou odpovědi na 1. linii terapie a efektivitou následné chemoterapie. Na efektivitu chemoterapie nemá také vliv ani primární lokalizace ani mutační status BRAF.

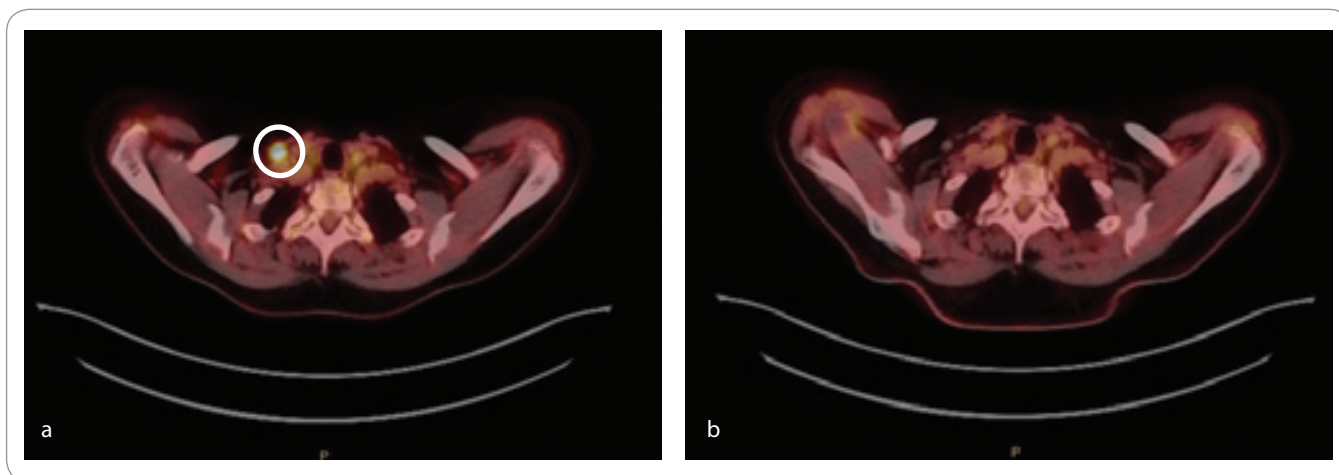
Máme tedy několik dlouhodobě přežívajících pacientů, kteří nepochybně profitují z podané chemoterapie, vč. jedné pacientky, u které byla chemoterapie v situaci dlouhodobé kompletní remise ukončena, pacientka je pouze sledována a remise onemocnění u ní trvá. Grafické znázornění regrese onemocnění je pak dobře patrné níže na vybraných PET-CT snímcích u dalších responderů (obr. 1–3).

Diskuze

Analyzovaný soubor, ač relativně malý, ukazuje až překvapivě dobré efekty che-



Obr. 2. Téměř kompletní regrese plicních metastáz u pacientky č. 15; PET/CT z 21. 6. 2022 (a) a 28. 11. 2022 (b).



Obr. 3. Kompletní regrese jedné z cílových lézí (nadklíčkové metastázy) u pacientky č. 21; PET/CT z 29. 5. 2023 (a) a 25. 9. 2023 (b).

moterapie u maligního melanomu. Léčebné odpovědi jsou velmi časté a tato léčba není provázena toxicitou, která by snižovala kvalitu života našich pacientů. V porovnání s historickými daty o účinnosti chemoterapie v 1. linii léčby jsou v tomto souboru výsledky markantně lepší, nejde však dle mého názoru o statistickou chybu. I některé další podobné práce ukazují, že efektivita chemoterapie po selhání moderní imunoterapie je většinou lepší, než byla historicky při podání chemoterapie v 1. linii [4–6].

Jednou z příčin takto dobré efektivity chemoterapie podané v 2. linii bude jistě racionální výběr pacientů vhodných pro tuto léčbu. Dobrá vstupní kondice pacientů je hlavním kritériem pro indikaci

k léčbě 2. linie. Jde tak o pacienty, kteří byli v dostatečně dobré kondici na začátku onemocnění a v dobré kondici jsou i při selhání terapie 1. linie. V souboru se tak nemohli vyskytnout pacienti ve špatném stavu a s fulminantně probíhajícími onemocněními.

Také je zcela vážně nutno uvažovat o možnosti senzibilizace na chemoterapii předchozí imunoterapií [7]. I náš soubor naznačuje, že předchozí moderní léčba by mohla mít pozitivní, ne-li přímo potenciační vliv pro další léčbu chemoterapií.

Závěr

Pevně věřím, že naše zkušenost by mohla přispět k omezení pochybností o smysluplnosti využití chemoterapie u dia-

gnózy melanomu. Vzhledem k rychlému rozvoji moderních léčebných metod je pochopitelné, že je v současné době kladen důraz spíše na hledání nových cest, jak eskalovat léčbu u pacientů selhávajících na dnes již standardní cílené léčbě a imunoterapii. Přesto si myslíme, že by chemoterapie neměla být po selhání imunoterapie a cílené léčby stavěna na úroveň nejlepší podpůrné léčby, ale naopak že jde o cennou a dobře využitelnou možnost terapie pro pacienty, u kterých už modernější metody léčby selhaly.

Literatura

1. Melanoma: Cutaneous NCCN Guidelines, version 2.2024. [online]. Available from: <https://education.nccn.org/node/94855>.

2. Modrá kniha České onkologické společnosti. Zhoubné novotvary kůže (C43–44). [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/asd-11-zhoubne-novotvary-kuze-c43-44/>.
3. Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology (Williston Park)* 2009; 23(6): 488–496.
4. Saint-Jean M, Fronteau C, Peuvrel L et al. Chemotherapy efficacy after first-line immunotherapy in 18 advanced melanoma patients. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(29): e21329. doi: 10.1097/MD.00000000000021329.
5. Maeda T, Yoshino K, Nagai K et al. The efficacy of platinum-based chemotherapy for immune checkpoint inhibitor-resistant advanced melanoma. *Acta Oncologica* 2019; 58(3): 379–381. doi: 10.1080/0284186X.2018.1541252.
6. Goldinger SM, Buder-Bakhaya K, Lo SN et al. Chemotherapy after immune checkpoint inhibitor failure in metastatic melanoma: a retrospective multicentre analysis. *Eur J Cancer* 2022; 162: 22–33. doi: 10.1016/j.ejca.2021.11.022.
7. Hadash-Bengad R, Hajaj E, Klein S et al. Immunotherapy potentiates the effect of chemotherapy in metastatic melanoma – a retrospective study. *Front Oncol* 2020; 10: 70. doi: 10.3389/fonc.2020.00070.

Úspěšná léčba relapsu Waldenströmovy makroglobulinemie inhibitory proteazomu (bortezomibem a následně ixazomibem) v kombinaci s rituximabem a dexametazonem. Popis případu a přehled přínosu inhibitorů proteazomu pro Waldenströmovu makroglobulinemii

Successful treatment of relapsed Waldenström's macroglobulinemia with proteasome inhibitors

(bortezomib and subsequently ixazomib) in combination with rituximab and dexamethasone. A case report and review of the of proteasome inhibitors in Waldenström's macroglobulinemia

Adam Z.¹, Krejčí M.¹, Pour L.¹, Weinbergerová B.¹, Sandecká V.¹, Štok M.¹, Boichuk I.¹, Řehák Z.², Keřkovský M.³, Koukalová R.², Zdražilová-Dubská L.^{4,5}, Čechová B.³, Král Z.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

³ Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

⁴ Ústav laboratorní medicíny LF MU a FN Brno

⁵ Katedra laboratorních metod a CREATIC, LF MU Brno

Souhrn

Východiska: Waldenströmová makroglobulinemie (WM) je velmi vzácné onemocnění s incidencí desetkrát nižší, než má mnohočetný myelom. Incidence WM je také podstatně nižší než u hlavních jednotek ze skupiny CD20+ low-grade lymfomů, do níž WM morfologicky patří. Vzácnost WM je důvodem, proč registrační studie nových léků používaných pro mnohočetný myelom nebo častější CD20+ low-grade lymfomy nezahrnují WM. Informace o účinnosti inhibitorů proteazomu u WM lze čerpat z popisů případů, malých sérií pacientů a nečetných klinických studií fáze II. Cílem této práce je informovat o našich zkušenostech s léčbou WM bortezomibem a posléze ixazomibem a předložit přehled zahraničních publikací o přínosu léků ze skupiny inhibitorů proteazomu pro léčbu WM. **Případ:** Popisujeme pacienta, který po 8 letech asymptomatického průběhu WM měl v 74 letech první fulminantní progresi se závažnou pancytopenií. Pro léčbu 1. linie jsme použili dexametazon a rituximab a po zmírnění pancytopenie posléze bendamustin. Dosáhli jsme poklesu monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM) ze 40 g/l až na hodnotu 6,9 g/l, tedy parciální remise (PR) s normálními hodnotami krevního obrazu. Po 29 měsících PR byl přijat opět s fulminantním relapsem WM provázeným závažnou pancytopenií. Rituximab a dexametazon byly páteří léčby, k nim jsme přidali bortezomib pro jeho podstatně menší myelosupresi ve srovnání s alkylačními cytostatiky. Léčba trojkombinací bortezomib, rituximab a dexametazon byla účinná, ale po pěti cyklech bylo nutné ukončit podávání bortezomibu pro závažné projevy neurotoxicity. Od sedmého cyklu byla zahájena léčba ixazomibem. Pacient absolvoval dalších sedm cyklů (měsíců) léčby ve složení ixazomib, rituximab a dexametazon, celkem tedy 14 cyklů léčby. **Výsledky:** M-IgM poklesl z 30 g/l při zahájení léčby na 4,0 g/l při ukončení léčby a dále klesl až na hodnotu 2,8 g/l v 8. měsíci po ukončení léčby. Bylo dosaženo hlubšího poklesu koncentrace M-IgM než po léčbě 1. linie a pacient nyní splňuje kritéria velmi dobré parciální remise. **Závěr:** Dle popsané zkušenosti a uvedeného přehledu publikací hodnotících inhibitory proteazomu u WM vyniká kombinace ixazomibu s rituximabem a dexametazonu velmi dobrou tolerancí a vysokou účinností, blíží se účinnosti kombinace rituximabu s bendamustinem. Své místo má tato kombinace zejména u pacientů s WM a cytopenií.

Klíčová slova

Waldenströmová makroglobulinemie – bortezomib – ixazomib

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 zaslané do biomedicínských časopisů.



prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
Interní hematologická a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: adam.zdenek@fnbrno.cz, krejci.marta@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 9. 2024
Přijato/Accepted: 16. 10. 2024

doi: 10.48095/ccko2024451

Summary

Background: Waldenström’s macroglobulinemia (WM) is a very rare disease with an incidence 10times lower than that of multiple myeloma. The incidence of WM is also significantly lower than that of the other CD20+ low-grade lymphomas. The rarity of WM is the reason why registration studies of new drugs used for multiple myeloma or the more common CD20+low-grade lymphomas do not cover WM. Data on the efficacy of proteasome inhibitors in WM can be drawn from case descriptions, small series of patients and a few phase II clinical trials. The aim of this case report and review is to inform about our experience with the treatment of WM with bortezomib and then ixazomib and to present an overview of publications on proteasome inhibitors in WM. **Case:** We describe a patient who, after 8 years of asymptomatic course of WM, had the first fulminant progression with severe pancytopenia at the age of 74 years. For the first-line treatment, he was treated with dexamethasone and rituximab, and after alleviation of pancytopenia, with bendamustine. Monoclonal immunoglobulin IgM (M-IgM) dropped from 40 g/L to the level as low as 6.9 g/L, which meant partial remission (PR) accompanied with normal blood count values. After 29 months of PR, the patient experienced a fulminant relapse of WM, accompanied by severe pancytopenia. Rituximab and dexamethasone were the backbone of treatment with addition of bortezomib for its significantly lower myelosuppression compared to alkylating agents. Treatment with the triple combination of bortezomib, rituximab, and dexamethasone was effective, however, after five cycles, bortezomib had to be discontinued for severe neurotoxicity. The sixth cycle contained rituximab and dexamethasone, and from the seventh cycle, ixazomib was started. The patient underwent seven cycles (months) of treatment consisting of ixazomib, rituximab and dexamethasone (14 cycles of treatment in total). **Results:** M-IgM decreased from 30 g/L at the beginning of the treatment to 4.0 g/L at the end of treatment and further decreased to a value of 2.8 g/L at the eighth month after the end of the treatment. A deeper decrease in M-IgM than after first-line treatment was achieved and the patient now meets the criteria for a very good partial remission. **Conclusion:** According to the described experience and according to the review of publications evaluating proteasome inhibitors in WM, the combination of ixazomib with rituximab and dexamethasone excels with very good tolerance and high efficacy, approaching the efficacy of the combination of rituximab with bendamustine. This combination has its place particularly in patients with WM and cytopenia.

Key words

Waldenström’s macroglobulinemia – bortezomib – ixazomib

Úvod

Waldenströmová makroglobulinemie (WM) je definována morfologickou přítomností lymfoplazmocytárního lymfomu v kostní dřeni (příp. i extramedulárně) a průkazem monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM). Bývají zvýšené volné lehké řetězce imunoglobulinů (free light chain – FLC). Léčba je indikována až při evidentních symptomech nemoci: cytopenie (nejčastěji anemie), hepatomegalie, splenomega-

lie, lymfadenopatie, systémová zánětlivá reakce neboli B-symptomy. Léčba je indikována také při poškození způsobeném M-IgM (hyperviskozita, periferní neuropatie, kryoglobulinemie). M-IgM může mít také charakter chladového aglutininu. Velmi obtížně diagnostikovatelné je poškození orgánů depozity FLC a/nebo M-IgM [1,2]. Většina pacientů (více než 90 %) má mutaci genu *MYD88*, mutace genu *CXCR4* je přítomna u 30–40 % případů [3,4].

Incidence WM byla v roce 2012 v USA 0,41 na 100 000 obyvatel u bělošské populace, u černochoů je WM méně častá. Incidence se zvyšuje s věkem (od 0,03 na 100 000 u osob < 50 let po 2,85 na 100 000 u osob ≥ 80 let) [5]. Nejnovější epidemiologická studie z USA, zveřejněná v roce 2023, stanovila incidenci WM u bělošské populace na 0,74 na 100 000 [6]. Informaci o celkovém přežití (overall survival – OS) poskytuje analýza dat z registru v USA (tab. 1). Tato velká

Tab. 1. Přežití pacientů v závislosti na věku, v němž byla stanovena diagnóza a zahájena léčba [7]. V podskupině se stanovením diagnózy v letech 1991–2000 byl medián OS 6 let a v podskupině se stanovením diagnózy v letech 2001–2010 byl medián OS 8,2 let.

Statistické charakteristiky souboru 5 784 pacientů s WM diagnostikovaných v letech 1991–2010	Věková kategorie pacientů při stanovení diagnózy (roky)				
	20–49	50–59	60–69	70–79	80+
medián OS pacientů, u nichž byla dg WM stanovena v letech 1991–2000; medián sledování 13 let	nedosažen (při mediánu sledování 13 let)	12	7	5	3
medián celkového přežití pacientů, u nichž byla dg WM stanovena v letech 2001–2010; medián sledování 5 let	nedosažen (při mediánu sledování 5 let)	13	10	6	4
počet úmrtí na WM v průběhu 5 let od stanovení diagnózy	6 %	6 %	10 %	11 %	16 %
počet úmrtí z jiné příčiny než MW v průběhu 5 let od stanovení diagnózy	11 %	13 %	17 %	33 %	48 %

OS – celkové přežití, WM – Waldenströmová makroglobulinemie

analýza však nerozlišuje symptomatickou a asymptomatickou formu WM [7].

V současnosti (rok 2024) se za optimální iniciační léčbu považuje kombinace rituximabu s bendamustinem, viz doporučení České myelomové skupiny pro léčbu WM [8].

Následky nízké incidence WM

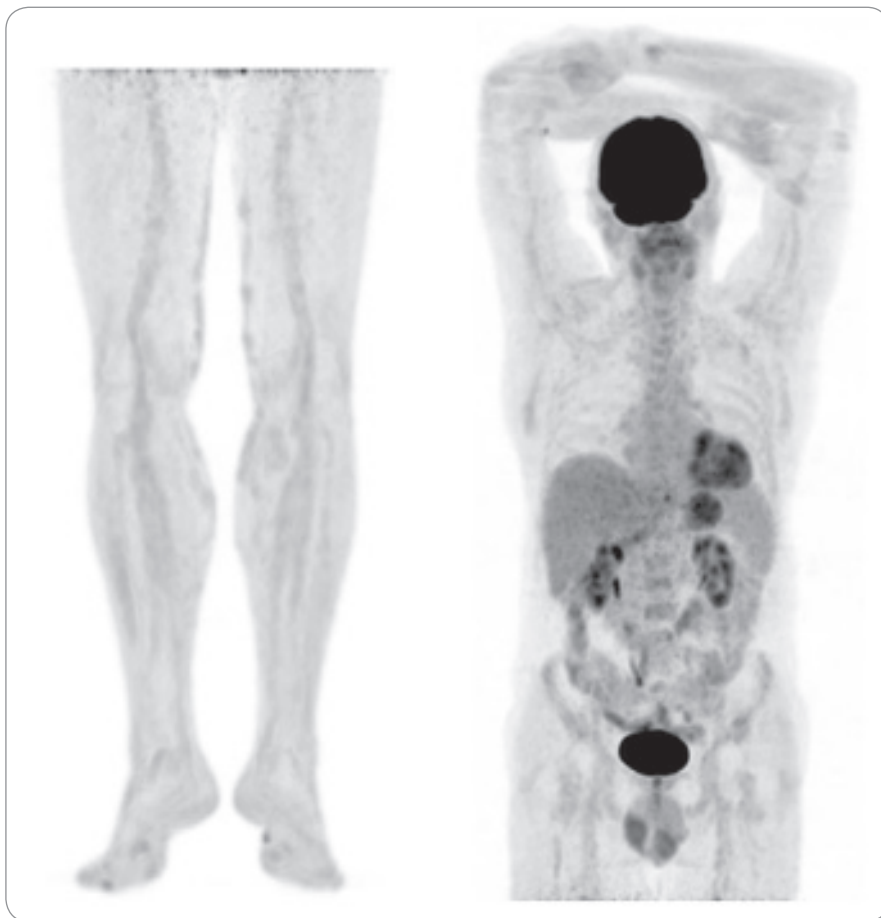
WM patří do skupiny chorob nazvaných low-grade CD20+ lymfomy neboli též níže agresivní CD20+ lymfoproliferace, podobně jako chronická B-lymfocytární leukemie a folikulární lymfom, ale WM je oproti nim podstatně vzácnější! Registrační studie nových léčiv WM opomíjejí, a tak lze na WM pohlížet jako na vzácné onemocnění, o které nemají farmaceutické firmy zájem. Pro tyto choroby je používán anglický termín orphan disease neboli choroba-sirotek. Pacienti s WM mohou mít právem pocit, že jsou diskriminováni, když potenciálně účinné léky jsou testovány, registrovány a hrazeny jen pro pacienty s chorobami s vyšší incidencí ze stejné skupiny chorob, ale ne pro WM.

Popisovaný pacient podepsal standardní informovaný souhlas v souladu s poslední Helsinskou deklarací, který byl vytvořen pro registr České myelomové skupiny.

Popis případu

Osmiletý asymptomatický průběh WM s hodnotami celkové bílkoviny oscilujícími kolem 100 g/l

U muže, narozeného v roce 1946, byla v březnu 2012 zjištěna vysoká hodnota sedimentace erytrocytů (FW). Hledání příčiny vedlo k detekci M-IgM v koncentraci 34 g/l. V dubnu 2012 v naší ambulanci měl normální hodnoty krevního obrazu (leukocyty $4,9 \times 10^9/l$, trombocyty $225 \times 10^9/l$, hemoglobin 121 g/l). V souvislosti s přítomností M-IgM byla hodnota celkové bílkoviny 103 g/l. Oční pozadí bylo bez projevů hyperviskozity. Při prvním vyšetření byla hodnota beta-2-mikroglobulinu 4,12 mg/l a v průběhu několika dalších kontrol zůstala vyšší, ale v letech 2014–2019 oscillovala v rozmezí 2,6–3,3 mg/l. Vstupní hodnota laktátdehydrogenázy (LD) byla 2,53 (norma 2,25–3,75) $\mu\text{kat/l}$ a od roku 2012 do roku 2019 zůstávala v normě.



Obr. 1. FDG-PET/CT zobrazení z 29. 4. 2015 (MOÚ). Aplikováno připravené množství ^{18}F -fluodeoxyglukózy (FDG) i.v., po 60 minutách snímání emisních skenů vč. low dose CT (LD-CT) ke korekci atenuace (podána kontrastní látka p.o.). PET/CT snímáno v rozsahu „total body“. Nález z LD-CT obrazu: Bez nálezu osteolytických defektů, patrně jen degenerativní změny. V podkoží třísel ovoidní lymfatické uzliny velikosti 16 mm v příčném řezu v delší ose (měřeno vpravo). Podkožní žilní varixy dolních končetin. Místa arterioskleróza. PET: Distribuce glukózy je ve výše uvedeném rozsahu fyziologická, vč. CT popisovaných tříselných lymfatických uzlin, kde nízká maximální standardizovaná hodnota vychytávání (SUV_{max}) do 1,4, patologické kumulace nenacházíme. Závěr: LD-CT/PET trupu, hlavy a končetin bez průkazu patologických kumulací glukózy.

V odebraném válečku kostní dřeně byla popsána intersticiální a částečně i nodulární infiltrace menšími CD20+ lymfocyty s příměsí buněk lymfoplazmocytoidních i plazmatických. V oblastech infiltrátů byly časté mastocyty. Infiltrace postihovala 50–60 % vyšetřeného materiálu. Histologický obraz odpovídal diagnóze lymfoplazmocytárního lymfomu, stejně jako cytologické a flow-cytometrické hodnocení kostní dřeně. I přes tyto výrazné laboratorní nálezy zůstala nemoc stabilní a asymptomatická po dobu 8 let. Poslední kontrola, kdy nemoc zůstávala bez symptomů, proběhla v listopadu 2019 (tab. 2). První FDG-PET/CT

bylo provedeno v roce 2012, bez průkazu ložisek s hyperakumulací fluoro-deoxyglukózy (FDG) a bez patrné lymfadenopatie anebo hepatosplenomegalie. Poslední FDG-PET/CT z roku 2015 bylo opět bez zjevného patologického nálezu (obr. 1).

Léčba první ataky nemoci

Počátkem roku 2020 se zdravotní stav pacienta zhoršil. Obavy z covidové infekce a dojmy ze všech událostí jara roku 2020, kdy vrcholila první vlna covidové pandemie a emoce s ní související, způsobily, že náš pacient nepřijel v termínu kontroly. Až progresivně se zhoršující

Tab. 2. Vývoj laboratorních parametrů, které jsou úzce spjaté s aktivitou Waldenströmovy makroglobulinemie v období 2012–2024. Uvedené fyziologické rozpětí koncentrací beta-2-mikroglobulinu a FLC platí jen pro fyziologické renální funkce, při renální insuficienci dochází k vzestupu těchto hodnot.

	Hb (135– –175 g/l)	M-IgM (g/l)	IgM celkový (0,4– –2,3 g/l)	CB/Alb g/l (64–83)/ (35–52)	Beta2 mikro (0,61– –2,37 mg/l)	FLC kappa (3,3–19,4) mg/l	FLC lambda (5,7–26,3) mg/l	Poznámky
19. 4. 2012	121	33	N	103/42	4,2	N	n	
12. 3. 2013	123	32	N	101/45	4,5	N	N	
27. 3. 2014	133	30	N	95/42	3,3	262	7	
7. 4. 2015	136	39	N	107/40	3	N	N	
29. 3. 2016	143	30	47	103/45	2,8	126	13	
30. 3. 2017	143	17	35	87/44	3,1	127	9	
24. 4. 2018	143	16	30	94/49	2,6	51	8	
26. 3. 2019	148	22	35	92/48	2,7	65	10	
21. 11. 2019	140	18	31	88/43	2,7	106	14	

Zahájení léčby pro progresi z asymptomatické formy v dubnu 2020

25. 4. 2020	81	32	42	91/30	5,1	379	23	
5. 5. 2020	107 g/l	40,2	N	107/32	5,6	389	15	následná plazmaferéza
8. 12. 2020	136	10	16	75/46	2,6	153	5	
6. 4. 2021	143	9,6	16	77/48	2,6	111	4	
29. 3. 2022	152	6,9	15	81/49	2,9	N	N	maximální léčebná odpověď PR
23. 6. 2022	146	8,2	15	81/51	3,19	73	6	
23. 8. 2022	131	14	24	83/43	N	161	8,3	

Zahájení léčby pro fulminantní relaps s cytopenií v září 2022

27. 9. 2022	67	21	41	85/37	5,8	310	11	rixa, dexta, bortezomib
11. 10. 2024	86	30	59	95/36	7,7	333	9,4	následná plazmaferéza
19. 2. 2023	124	16	34	77/43	4,6	227	2	
16. 3. 2023	129	6,6	18	74/48	3,5	190	2,4	7. cyklus léčby, ale první s ixazomibem
13. 4. 2023	135	6,4	18	74/43	3,5	190	2	
5. 10. 2023	137	4,4	10	67/48	2,8	88	2	14. cyklus léčby, 8. cyklus rixa, ixazomib, dexta
14. 12. 2023	141	4,0	8,7	72/47	2,9	95	2,5	po ukončení léčby
6. 6. 2024	148	2,8	8,2	71/48	3	82	2	8. měsíc po ukončení léčby
1. 8. 2024	148	2,9	5,86	71/47	3,2	94	3,1	10. měsíc po ukončení léčby VGPR
3. 10. 2024	155	2,4	5	71/49	3,18	77	2,8	12. měsíc po ukončení léčby

Alb – albumin, beta2 mikro – beta-2-mikroglobulin, CB – celková bílkovina, dexta – dexametazon, FLC – volné lehké řetězce, N – nevyšetřeno, PR – parciální remise, rixa – rituximab, VGPR – velmi dobrá parciální remise,

slabost a dušnost vedly rodinu k rozhodnutí nechat pacienta odvézt rychlou záchrannou službou na Interní oddělení

Vsetínské nemocnice. Zde zjistili pancytopenii s hemoglobinem 54g/l. Pacienta k nám přeložili 15. dubna 2020 s těžkou

koagulopatií, na které se také podílel warfarin užívaný pro fibrilaci síní. Hodnota leukocytů byla $1,8 \times 10^9/l$, neutro-

filů $0,52 \times 10^9/l$, trombocytů $79 \times 10^9/l$ (tab. 2).

Léčbu fulminantní progresi s pancytopenií jsme zahájili infuzemi rituximabu v týdenních intervalech a podáváním dexametazonu. Hodnoty krevního obrazu se sice zlepšily, ale pro M-IgM flare efekt byla nutná plazmaferéza.

Následovala léčba kombinací rituximabu, bendamustinu a dexametazonu. Rituximab byl podáván v klasické dávce $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ (celková dávka 800 mg). Bendamustin se u WM klasicky podává v dávce $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ v infuzi 1. a 15. den 28denního cyklu. Pro cytopenii jsme u našeho pacienta použili redukovanou dávku. Celková dávka bendamustinu byla v prvních dvou cyklech jen 50 mg , od 3. do 8. cyklu pak 100 mg , poslední aplikace léčby proběhla v prosinci roku 2020. Pokles z nejvyšší hodnoty M-IgM $40 \text{ g}/l$ při zahájení léčby na nejnižší dosaženou hodnotu po léčbě $6,9 \text{ g}/l$ hodnotíme jako parciální remisi.

První remise trvala 29 měsíců

V průběhu roku 2021 byl pacient bez nově vzniklých zdravotních problémů. V létě roku 2022 jeho manželka vážně ochořela, ve Vsetínské nemocnici jí chirurgové diagnostikovali a řešili karcinom pankreatu. Tento stres mohl u našeho pacienta přispět k progresi WM diagnostikované v září 2022.

Léčba druhé ataky nemoci

V červnu 2022 měl nemocný ještě stabilní hodnoty, v srpnu byly sice drobné změny laboratorních hodnot, ale nesignalizovaly blížící se fulminantní relaps. V září roku 2022 byl hospitalizován pro závažnou cytopenii, hemoglobin $67 \text{ g}/l$, leukocyty $0,7 \times 10^9/l$ a neutrofilů $0,02 \times 10^9/l$ (tab. 2). Tak hluboká neutropenie při relapsu není běžná. Léčba druhé fulminantní ataky WM byla zahájena rituximabem a dexametazonem.

Situaci zkomplikovala covidová infekce, která se u pacienta rozvinula týden po jeho přijetí a zahájení léčby. Vyžadovala podávání remdesiviru po dobu 10 dní a infuze rekonvalescentní plazmy. Po potlačení infekce byla obnovena léčba rituximabem a dexametazonem při absolutním počtu neutrofilů $0,02 \times 10^9/l$, a počtu trombocytů $74 \times 10^9/l$.

Po dvou infuzích rituximabu a kortikoidů se zlepšil krevního obraz, a tak jsme 3. 10. 2022 začali léčbu trojkombinací. Místo bendamustinu jsme použili bortezomib pro menší myelosupresivní efekt. Rituximab byl podáván v prvních čtyřech cyklech 1. a 15. den 28denního cyklu, později pouze 1. den cyklu. Bortezomib v klasické dávce $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ spolu s dexametazonem byl aplikován 1., 8., 15. a 22. den 28denního cyklu. M-IgM flare efekt si opět vyžádal akutní plazmaferézu.

Stížnosti pacienta na neuropatii počátkem pátého cyklu byly důvodem pro snížení dávky bortezomibu. Laboratorní parametry po ukončení pátého cyklu se výrazně zlepšily, absolutní hodnota neutrofilů byla $2,4 \times 10^9/l$, tedy v normě. Zvýšila se hodnota trombocytů na $104 \times 10^9/l$ a koncentrace hemoglobinu na $124 \text{ g}/l$. Výrazně poklesla koncentrace monoklonálního i celkového imunoglobulinu typu IgM. Kombinace bortezomibu, rituximabu a dexametazonu dosáhla parciální remise bez projevů myelotoxicity, ale s projevy neuropatie. Proto jsme požádali o schválení léčby ixazomibem. Neuropatické bolesti byly důvodem vynechání bortezomibu v šestém cyklu. Od sedmého cyklu jsme podávali léčbu: rituximab 1. den, dexametazon 20 mg a ixazomib 4 mg 1., 8. a 15. den 28denního cyklu. Neuropatie zvolna regredovala. Porucha spánku si vyžádala redukci dexametazonu na 4 mg . V říjnu roku 2023 byl podán poslední, 14. cyklus léčby inhibitory proteazomu a sedmý cyklus s ixazomibem. M-IgM poklesl z nejvyšší hodnoty $30 \text{ g}/l$ na počátku léčby na $4,0 \text{ g}/l$ těsně po ukončení léčby. Hodnota M-IgM se dále snižovala, v 6. a 8. měsíci po ukončení léčby dosahovala $2,8$ a $2,9 \text{ g}/l$. Léčebnou odpověď hodnotíme jako velmi dobrou parciální remisi (very good partial remission – VGPR) nemoci. FDG-PET/MR zobrazení 1. 6. 2023 bylo bez průkazu ložisek zvýšené akumulace FDG (obr. 2). Důvodem provedení PET/MR zobrazení byla vyšší hodnota LD. K datu 4. 10. 2024 (12 měsíců po ukončení léčby) je pacient ve VGPR – bez potíží, ve velmi dobré fyzické kondici. Dosažení VGPR je spojeno s velmi nízkou koncentrací polyklonálních imunoglobulinů,

ve 12. měsíci po ukončení léčby je koncentrace IgG snižena na $1,9$ (norma $7-16$) g/l , IgA $0,12$ (norma $0,7-4,0$) g/l . V případě závažnější infekce by měl tento pacient dostat substituční dávku imunoglobulinů.

Diskuze

Popsaný případ je zajímavý z těchto důvodů:

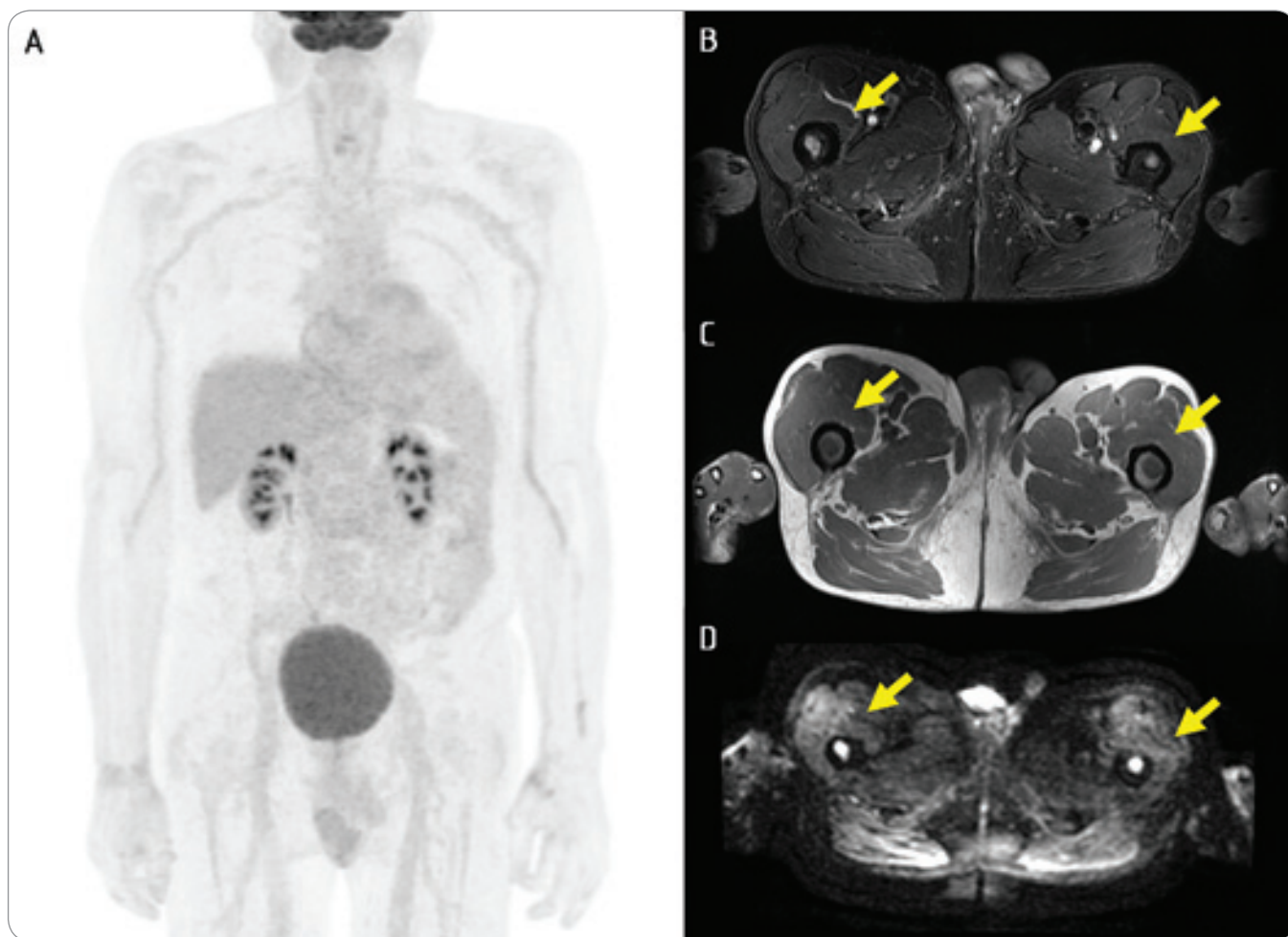
- dlouhá asymptomatická fáze při vysoké koncentraci M-IgM;
- fulminantní relapsy s těžkou neutropenií;
- výborný efekt léčby inhibitory proteazomu.

I při vysoké koncentraci M-IgM může asymptomatická forma WM mít dlouhé trvání

Hodnota celkové bílkoviny v průběhu 8 let oscilovala kolem hodnoty $100 \text{ g}/l$, M-IgM byl vstupně $33 \text{ g}/l$, ale koncentrace ostatních imunoglobulinů (IgG a IgA) byly v normě. Fyziologické hodnoty IgG a IgA, tedy nepřítomnost imunoparézy, jsou dle literatury prognosticky příznivé [9]. Analýza Mayo Clinic ukázala, že rychlost progresi monoklonální gamapatie neurčeného významu typu IgM do symptomatické formy WM přímo souvisí s body mass indexem (BMI) a patologickým poměrem FLC [10]. Nemocný měl BMI v normě a poměr FLC byl jen nepatrně odchýlený od normálního rozmezí. Prognosticky nepříznivá je nízká koncentrace hemoglobinu, trombocytů, albuminu, vysoká hodnota LD a hledá se význam molekulárních markerů [11,12]. Revidovaný mezinárodní prognostický index (R-IPI) pro WM uvádí jako nepříznivé faktory vyšší věk (≤ 65 vs. $66-75$ vs. ≥ 76 let), beta-2-mikroglobulin $\geq 4 \text{ mg}/l$, albumin $< 35 \text{ g}/l$ a zvýšenou hodnotu LD 1,5krát nad horní hranici [13].

Naš pacient měl vstupně normální hodnotu albuminu i LD, BMI měl v normě a také hodnoty hemoglobinu a trombocytů měl v normě. Jedině beta-2-mikroglobulin při prvních kontrolách mírně přesahoval hranici $4 \text{ mg}/l$, ale v dalších letech (2014–2019) byl pod touto hranicí.

A tak vyjma vyššího věku a zpočátku mírně vyššího beta-2-mikroglobulinu



Obr. 2. Kontrolní ^{18}F -FDG-PET/MR vyšetření pacienta z 31. 5. 2023. Nález bez průkazu patologicky zvýšeného metabolismu v kostní dřeni, játrech, slezině či lymfatických uzlinách (A – 3D MIP). V MR sekvencích patrný nehomogenní T2-hyperintenzní (B) a T1-hypointenzní (C) signál okrskovitě v kostech pánve, zachycených částech humerů a femurů (označeno šipkami) s restrikcí difuze (D) – možná souvislost se základní diagnózou.

neměl žádný další rizikový faktor. Hodnoty involved (postiženého) FLC kappa byly u našeho pacienta jen v desítkách miligramů. V literatuře jsme našli tři práce prokazující nepříznivý prognostický význam výše poměru involved/non involved FLC pro pacienty s chronickou B-lymfocytární leukemií, z nich citujeme jen poslední [14]. U mnohočetného myelomu překročení poměru koncentrací FLC kappa/FLC lambda 100 nebo 0,01 znamená transformaci do symptomatického myelomu, a tedy indikaci k léčbě. Informace o prognostickém významu poměru FLC pro WM jsme v literatuře nenašli.

Velmi hluboká neutropenie jako projev fulminantní progresie

Případ je výjimečný fulminantní progresí z asymptomatické do symptomatické

formy. Hlavně druhá ataka (první relaps) nemoci byla spojená s hlubokou pancytopenií a neutropenií hraničící s agranulocytózou, počet leukocytů byl $0,7 \times 10^9/\text{l}$ a neutrofilů $0,02 \times 10^9/\text{l}$! I když pancytopenie je klasickým projevem progresie, s tak nízkými počty neutrofilů při progresi WM jsme se zatím nesečkali. Útlum krvev tvorby (tedy i neutropenie) je většinou vysvětlován útlakem fyziologické hematopoézy expandující lymfoplazmocytní infiltrací kostní dřene. Neutropenie může mít ale i imunitní etiologii. WM je asociovaná s různými autoimunitními jevy podstatně častěji než mnohočetný myelom [15]. Izolovaná neutropenie a agranulocytóza asociovaná s WM byla v literatuře opakovaně popsána jako projev imunitní etiologie, který po léčbě ustoupil [16,17]. Závažná neutropenie u pa-

cientů s WM byla také popsána v souvislosti s covidovou infekcí [18], což mohlo být příčinou i u našeho pacienta.

V některých případech byla agranulocytóza u WM pozorována v průběhu léčby, a v tom případě byla dávaná do souvislosti s podávanými léky. V popsaných případech neutropenie a agranulocytózy u pacientů s WM se osvědčila léčba imunomodulačními dávkami nitrožilních imunoglobulinů [19,20].

Přehled přínosu inhibitorů proteazomu pro pacienty s WM

Rituximab a glukokortikoidy by neměly nijak prohloubit neutropenii, ale jaký lék přidat jako třetí?

Bortezomib a ixazomib nejsou tak myelotoxické jako alkylační cytostatika, a proto jsou pro pacienty s WM a cyto-

Tab. 3. Kritéria léčebné odpovědi a délky přežití Waldenströmovy makroglobulinemie z roku 2006 [21], která na rozdíl od kritérií pro mnohočetný myelom nezohledňují volné lehké řetězce.

malá léčebná odpověď	pokles M-IgM o ≥ 25 %, ale o < 50 % proti hodnotě před léčbou
parciální léčebná odpověď	pokles M-IgM ≥ 50 %, ale o < 90 %
velmi dobrá parciální léčebná odpověď	poklesem M-IgM ≥ 90 % s trvajícím průkazem M-IgM v elektroforéze s imunofixací
kompletní léčebná odpověď	vymizení M-IgM a normální zobrazovací i morfologické nálezy v kostní dřeni
celková léčebná odpověď	malá léčebná odpověď a lepší
velká léčebná odpověď	parciální léčebná odpověď a lepší
přežití bez progresse	interval od zahájení léčby do známek progresse či do poslední kontroly bez progresse
celkové přežití	interval od zahájení léčby do poslední kontroly, či do smrti z jakéhokoliv důvodu

M-IgM – monoklonální IgM

pení velmi vhodným doplněním k rituximabu a dexametazonu. Díky vstřícnosti plátce zdravotní péče jsme naštěstí mohli uvedené léky použít. Proto považujeme za vhodné podělit se o naši zkušenost formou popisu případu a připojit i přehled účinnosti inhibitorů proteazomu u MW. Všechny v textu citované práce používají kritéria z roku 2006 [21], a tak je připomeneme v tab. 3. Poslední mezinárodní kritéria vyšla v roce 2023 [22].

Bortezomib

Bortezomib je účinným lékem pro mnohočetný myelom a pro některé lymfomy včetně WM. V monoterapii u pacientů s relabující WM dosáhl 25–27 % léčebných odpovědí [23–25]. Následovaly studie testující dvojkombinaci bortezomibu s rituximabem u dříve neléčených pacientů. V rámci klinického hodnocení fáze II bylo celkové četnosti léčebných odpovědí (overall response rate – ORR) dosaženo u 23 z 26 pacientů (88 %) a velké léčebné odpovědi u 65 % [26]. Dominujícím nežádoucím účinkem byla neurotoxicita. Té se snažili Zhang et al. předejít snížením dávky bortezomibu na 1,0 mg/m². Bortezomib podávali jen s dexametazonem, bez anti-CD20 protilátky. Bylo dosaženo 80% ORR. Při mediánu sledování 36 měsíců bylo 60 % léčených bez progresse [27].

Kombinace bortezomibu, rituximabu a dexametazonu, příp. cyklofosfamidu
Nejvíce pozornosti je věnováno kombinaci bortezomibu, rituximabu a dexa-

metazonu. U 23 dříve neléčených pacientů bylo touto kombinací dosaženo ORR u 96 % pacientů a kritéria velké léčebné odpovědi naplňovalo 83 % pacientů. Léčebná odpověď nastupovala rychle, medián intervalu do dosažení léčebné odpovědi byl 1,4 měsíce. Pětileté PFS dosáhlo 57 % léčených a 5leté OS bylo 95 % při mediánu sledování 8,5 let [28].

Ve větší studii s 59 dříve neléčenými pacienty, kteří dostávali bortezomib rituximab a dexametazon, bylo dosaženo ORR u 85 % léčených a velké léčebné odpovědi u 68 % léčených. Medián PFS byl 43 měsíců a 7leté OS bylo 66 % [29,30].

Nejvyššího počtu léčebných odpovědí u WM bylo dosaženo přidáním bortezomibu k standardnímu režimu cyklofosfamidu a rituximabu. S touto trojkombinací bylo dosaženo u dříve neléčených nemocných ORR u 98 % pacientů a velké léčebné odpovědi u 79 % pacientů. Tato studie potvrdila vysoký účinek kombinace bortezomibu, cyklofosfamidu a rituximabu – shodný s režimem fludarabin, cyklofosfamid a rituximab, ale s výrazně menší toxicitou [31]. Podobné výsledky byly popsány i v další studii, v rámci níž byli pacienti léčení trojkombinací bortezomib, cyklofosfamid a rituximab [32].

Srovnávací studie

Do října 2024 byla publikovány dvě srovnávací studie, jedna u dříve neléčených a druhá u dříve léčených pacientů s WM.

U dříve neléčených pacientů s WM proběhlo retrospektivní srovnání tří režimů:

- cyklofosfamid, rituximab a dexametazon (CRD);
- bortezomib, rituximab a dexametazon (BRD);
- bendamustin a rituximab (Benda-R).

Z 87 pacientů, kteří byli léčení režimem BRD, dosáhlo 11 % kompletní remise (complete remission – CR), 24 % VGPR a 48 % parciální remise (partial response – PR). Medián PFS byl 5,8 roku. Někteří pacienti dostávali bortezomib 2× týdně, jiní 1× týdně, to však nemělo vliv na výsledek léčby [33].

Při srovnání s pacienty léčenými režimem CRD a Benda-R nebyl statisticky signifikantní rozdíl v počtu léčebných odpovědí a PFS. Režimy s bendamustinem anebo s bortezomibem dosahovaly léčebné odpovědi rychleji než režim s cyklofosfamidem. Z hlediska délky léčebné odpovědi na tom byli nejlépe pacienti léčení bendamustinem a rituximabem (medián PFS 5,8 roku), pacienti léčení bortezomibem, rituximabem a dexametazonem měli medián PFS jen nepatrně kratší, 5,5 roku, zatímco pacienti léčení cyklofosfamidem, rituximabem a dexametazonem měli medián PFS 4,8 roku. Rozdíl mezi prvními dvěma režimy nebyl statisticky významný [33]. Superioritu Benda-R potvrdili také další autoři [34].

Srovnávací studii u dříve léčených pacientů provedla mezinárodní skupina European Consortium for WM. Jedna

Tab. 4. Léčebný protokol s ixazomibem a výsledky u dříve neléčených nemocných s Waldenströmovou makroglobulinémií [53,54]. Žádný z 5 pacientů, kteří dosáhli VGPR, v průběhu sledování neprogredoval.

léčebný režim: IRD podávaný dříve neléčeným pacientům s WM, klinická studie fáze II (26 pacientů)

Cyklus 1 a 2

ixazomib 4 mg, 1., 8., a 15. den v 28denním cyklu,
dexametazon 20 mg 1., 8., 15. a 22. den v 28denním cyklu

Cyklus 3–6

k uvedené kombinaci ID přidán rituximab i. v. 375 mg/m², 1. den cyklu (IRD)

Udržovací léčba

po pauze 8 týdnů po cyklu 6 se zahajuje udržovací fáze léčby obsahující 6 cyklů IRD, podávaných v 8 týdenních intervalech celkem 6×

Celkem

12 cyklů ixazomibu a 10 dávek rituximabu

celkový počet léčebných odpovědí	96 %
malá léčebná odpověď	5 pacientů (19 %)
parciální remise	15 pacientů (58 %)
velmi dobrá parciální remise	5 pacientů (19 %)
medián bezpříznakového přežití při mediánu sledování 52 měsíců	40 měsíců

ID – ixazomib, dexametazon, IRD – ixazomib, rituximab, dexametazon, WM – Waldenströmova makroglobulinemie

skupina dostávala základní léčbu CRD a ta byla srovnávána s experimentální skupinou léčenou čtyřkombinací, k základu CRD byl přidán bortezomib v dávce 1,6 mg/m² podávaný 1., 8. a 15. den v 28denním cyklu. Celkem pacienti dostali šest cyklů. Do studie bylo zařazeno 202 pacientů, každé rameno zahrnovalo 101 nemocných. Ve skupině léčené čtyřkombinací s bortezomibem byla ORR 91 % a velké léčebné odpovědi dosáhlo 79 %. Ve skupině léčené základní trojkombinací byla ORR 86,7 % a velká léčebná odpověď 68,9 %. Medián PFS byl ve skupině se základní léčbou PFS 50,1 měsíce, zatímco ve skupině léčené čtyřkombinací s bortezomibem nebyl v době hodnocení ještě dosažen, což znamená, že bude delší [35].

Bortezomib u pacientů poškozených depozity FLC

Bortezomib se osvědčil také ve speciálních situacích WM, kdy poškození organismu je způsobeno depozity FLC nebo M-IgM anebo jejich kombinací [36–39]. Pozitivní je fakt, že mutace *CXCR4* nemá negativní vliv na účinnost léčby bortezomibem [40].

Skutečnost, že pacienti s WM mají často neuropatii, je činí senzitivnějšími vůči neurotoxické bortezomibu ve srovnání s pacienty s myelomem [41].

Karfilzomib

Karfilzomib je inhibitor druhé generace s ireverzibilní vazbou na struktury proteazomu, zatímco vazba bortezomibu i ixazomibu je reverzibilní. Tímto rozdílem se vysvětluje vyšší protinádorový účinek karfilzomibu ve srovnání s bortezomibem, ale také vyšší kardiiovaskulární toxicita. Ve srovnání s bortezomibem je zde minimální riziko neurotoxicity. In vitro byl účinek karfilzomibu u WM prokázán již před více než 10 lety [42,43].

Výsledky první prospektivní studie testující režim s karfilzomibem, rituximabem a dexametazonem byly zveřejněny v roce 2017 a jsou podobné obdobnému režimu s bortezomibem. Celkem 30 nemocných dostávalo karfilzomib v prvním cyklu v dávce 20 mg/m² a v cyklech 2–6 v dávce 36 mg/m² společně s nitrožilním dexametazonem v dávce 20 mg (CaRD). Léčba byla podávána 1., 2., 8., 9. den v rámci 21denního cyklu. Rituximab v dávce 375 mg/m² podávali 2. a 9. den cyklu. Po šesti cyklech následovala 8týdenní pauza a po ní udržovací léčba. Ta obsahovala karfilzomib a dexametazon podávané 1. a 2. den a rituximab podávaný 2. den cyklu. To vše se opakovalo po 8 týdnech, celkem 8×.

ORR byla 87,1 %. Bylo dosaženo 1× CR, 10× VGPR, 10× PR a 6× minimální odpověď (minimal response – MR). Při me-

diánu sledování 15,4 měsíce byli všichni pacienti naživu a 20 z nich (64,5 %) zůstalo bez známek progresu WM. Toxicita grade ≥ 2 zahrnovala asymptomatickou hyperlipasemii (41,9 %), reverzibilní neutropenii (12,9 %) a kardiomyopatii u jednoho pacienta (3,2 %) [44].

Nízké riziko závažné neurotoxicity neznamená, že by k ní při léčbě karfilzomibem nemohlo dojít, jak dokládá pozorování závažné neuropatie i při léčbě karfilzomibem [45].

V rámci retrospektivní studie (Chaudhry et al.) bylo léčeno šest dříve neléčených nemocných režimem CaRD. Celkem 80 % léčených mělo prokázanou mutaci *MYD88L265P*, ta však neměla negativní vliv na výsledek léčby. Velké léčebné odpovědi dosáhlo 67 % pacientů a u všech léčených vymizely klinické příznaky. Při mediánu sledování 34 měsíců žijí všichni pacienti a PFS bylo 66 %. [46]. Účinnost karfilzomibu potvrdilo i retrospektivní sledování [47].

Ixazomib

Výhodou ixazomibu je absence neurotoxicity a kardiiovaskulární toxicity. Snad jedině mírná gastrointestinální toxicita může dělat problém [48–50]. Ixazomib je používán pro léčbu mnohočetného myelomu [51,52].

Tab. 5. Protokol a výsledky klinické studie HOVON testující ixazomib u relabujících pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií [55].

Počet pacientů 59, medián věku 69 (46–91) let, medián předchozích linií léčby: 2 (1–7)	Cyklus 1 a 2 ixazomib 4 mg p. o. 1., 8. a 15. den v 28denních cyklech, dexametazon 20 mg p. o. nebo i. v. 1., 8., 15. a 22. den v 28denních cyklech Cyklus 3 rituximab (375 mg/m ²) i. v. 1. den cyklu ixazomib a dexametazon jako v předchozích cyklech Cyklus 4–8 rituximab 1 400 mg s. c. a ixazomib a dexametazon jako v předchozích cyklech Udržovací léčba po 8. cyklu pokud byla alespoň malá léčebná odpověď, pokračoval rituximab s.c. 1 400 mg 1× za 3 měsíce po 2 roky
---	--

	Hodnocení po 8 měsících	Hodnocení po 12 měsících
celková léčebná odpověď	42 pacientů z 59 (71 %)	50 pacientů z 59 (85 %)
malá léčebná odpověď	12 pacientů (20 %)	14 pacientů (24 %)
parciální remise	22 pacientů (37 %)	27 pacientů (46 %)
velmi dobrá parciální remise	8 pacientů (14 %)	
	9 pacientů 15 (%)	
bezpříznakové přežití	56 % při mediánu sledování 24 měsíců	
celkové přežití	88 % při mediánu sledování 24 (7,4–54,3) měsíců	

Výsledky u dříve neléčených pacientů s WM

K dispozici je jen jedna studie fáze II testující kombinaci ixazomibu, rituximabu a dexametazonu (IRD) v souboru 26 dříve neléčených pacientů s WM. Tato léčba dosáhla celkové léčebné odpovědi u 96 % pacientů. Celkem 5 pacientů (19 %) dosáhlo VGPR, 15 pacientů (58 %) PR, 5 (19 %) pacientů jen MR. Velké léčebné odpovědi bylo dosaženo u 77 % léčených. Medián PFS byl 40 měsíců. Medián intervalu do dosažení léčebné odpovědi byl jen 8 týdnů (tab. 4) [53,54].

Výsledky u relabujících pacientů s WM

Evropská skupina HOVON testovala kombinaci ixazomibu, rituximabu a dexametazonu (IRD) u relabujících pacientů s WM. Medián věku při zahájení léčby byl 69 (46–91) let a medián předchozích léčebných linií byl 2 (1–7). Pacienti dostali osm cyklů rituximabu, ixazomibu a dexametazonu. Po 8 měsících léčby bylo dosaženo ORR u 71 % a výsledky měly tendenci k dalšímu zlepšování, takže ORR po 12 měsících od zahájení léčby dosáhla 85 %, což je u předléčených pacientů velmi dobrý výsledek. Medián trvání léčebné odpo-

vědi byl 36 měsíců (tab. 5) [55]. Ixazomib se pro tuto diagnózu jeví velmi perspektivně, a proto je testován nyní s dalšími novými léky, vč. ibrutinibu [56,57].

Co zvolit u WM s cílem potlačit hlavně tvorbu patologických FLC

Pokles kompletní molekuly M-IgM a pokles koncentrací FLC u WM nebývá vždy paralelní [1]. Otázka, která kombinace potlačuje nejvíce a nejrychleji tvorbu patologického FLC při WM, nebyla analyzována. Odpověď na tuto otázku je důležitá pro pacienty poškozené depozity FLC [1]. V odborné literatuře jsme našli několik publikací o úspěšné bortezomibové léčbě pacientů poškozených depozity FLC [39,58–60]. Tématu léčby poškození organismu depozity FLC u WM se věnoval také 11. mezinárodní Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Merlini et al. v něm doporučují bortezomibový režim, ale zároveň nabádají k obezřetnosti před zhoršením neuropatie [61].

Přínos FDG-PET/CT a PET/MR pro pacienty s WM

V databázi PubMed jsou jen tři analýzy souborů pacientů s MW vyšetřených me-

todou FDG-PET/CT [62–64]. Ostatní publikace s tématem FDG-PET/CT a MW jsou popisy případů dokumentující detekci různých forem extramedulárních infiltrátů. V první větší analýze bylo hodnoceno 35 pacientů se symptomatickou formou WM. FDG-PET/CT zobrazení našlo pozitivní nálezy u 83 %. Abnormálně zvýšená akumulace FDG v kostní dřeni byla ale jen u 43 % pacientů. Autoři uzavírají, že FDG-PET/CT může pomoci upřesnit množství patologické tkáně [62].

V nejnovější retrospektivní studii z roku 2023 popsali nálezy u 20 pacientů před zahájením léčby. Infiltraci kostní dřeni identifikovali na základě FDG-PET/CT u 16 z 20 pacientů a průměr maximální standardní hodnoty utilizace (standard utilisation value – SUV_{max}) kostní dřeni byl 4,06 ± 0,85. Lymfatické uzliny byly postiženy u 8 z 20 pacientů a průměrná hodnota SUV_{max} lymfatických uzlin byla 4,07 ± 1,27. Játra a slezina byla postižena v jednom případě s SUV_{max} 3,6 a 3,3, byl také popsán jeden případ metabolicky aktivního extramedulárního infiltrátu [63]. Hodnoty SUV jsou tedy podstatně nižší, než tomu bývá u agresivních lymfomů [64].

FDG-PET/CT nebo FDG-PET/MR může prokázat atypické extramedulární a extranodální infiltráty lymfoplazmocytárním lymfomem, které jsou prognosticky nepříznivé [65]. Míra akumulace vyjádřená parametry celková glykolýza léze (total lesion glycolysis – TLG) a metabolický objem nádoru (metabolic tumor volume – MTV) může predikovat prognózu pacientů [66,67]. Nápadně vysoká akumulace v jednom ložisku dle našich zkušeností odhalila místo s transformací do high-grade lymfomu. Taktéž vzácné, ale existující osteolyticko-osteoplastické postižení může být při FDG-PET/CT vyšetření na CT obraze odhaleno.

Pro průkaz CNS infiltrace v rámci Bing Neel syndromu je vhodné radiofarmakum Ga-Pentixafor, které je senzitivnější než FDG pro zobrazení aktivity této nemoci v CNS [69,70]. Celotělové zobrazení pomocí FDG (FDG-PET/CT nebo FDG-PET/MR) je přínosné pro hodnocení aktivity WM.

U pacientů s WM sledujeme koncentraci M-IgM i polyklonálního IgM

U WM se vyskytuje M-IgM v rozsáhlém koncentračním rozmezí, kde pak může být jeho kvantifikace svízelná. Dva základní přístupy kvantifikace, tj. kvantitativní odečet z elektroforézy proteinů v séru (serum protein electrophoresis – SPE) a imunochemická metoda (imunonefelometrie či imunoturbidimetrie) poskytují odlišný výsledek. Obecně poskytuje imunochemická metoda (především imunoturbidimetrie) hodnotu vyšší, a to až 1,8krát oproti kvantifikaci z SPE metodou denzitometrie, a to z důvodu zrychlené tvorby imunokomplexů, vyplývajících z povahy struktury IgM. Kvantitativní imunoturbidimetrické stanovení IgM má tedy tendenci situaci nadhodnotit, zatímco stanovení z SPE může situaci mírně podhodnotit. Výhodnou imunochemického stanovení celkového IgM je rychlost metody – výsledek můžeme mít ještě v den odebrání krve, takže pomůže v orientaci o pacientovi, zatím výsledek stanovení M-IgM máme až za několik dní po návštěvě pacienta a odběru krve. Proto při kontrolách pacientů s WM přihlížíme jak k vývoji M-IgM, tak celkového IgM [1,2]. Pro

kvantitativní sledování hladiny M-IgM je důležitá konzistence zvolené metody, a to nejen SPE vs. imunochemická metoda, ale také imunoturbidimetrie vs. imunonefelometrie.

WM a infekce virem SARS-CoV-2

Infekce covidem měla u našich pacientů s mnohočetným myelomem střední nebo závažný průběh, 56 % pacientů potřebovalo hospitalizaci a 18 % pacientů zemřelo [71]. Na 11. mezinárodním workshopu o WM byla v roce 2023 vydána doporučení [72] jak pro léčbu, tak pro prevenci covidové infekce u pacientů s WM. Důraz je kladen na prevenci, včasné podání antivirotik a vakcinaci nemocných jak proti SARS-CoV-2, tak proti chřipce a pneumokokům.

U pacientů s těžkým průběhem se na našem pracovišti osvědčilo podávání remdesiviru a rekonvalescentní plazmy. Tuto léčbu, kterou popsala Weinbergrová et al. [73,74], měl i náš pacient. Popsaná léčba remdesivirem a rekonvalescentní plazmou představovala v roce 2022 nejúčinnější alternativu, perorální antivirotika ještě nebyla k dispozici!

Závěr

Příznaky WM, které jsme zmínili v úvodu, zůstávají od definice této nemoci beze změny, zatímco léčba se mění velmi rychle.

První zásadní průlom v léčbě WM přinesla první anti-CD20 monoklonální protilátka rituximab, která v kombinaci s bendamustinem představuje optimální léčbu roku 2024 [7]. V posledních letech jsou k dispozici i další anti-CD20 protilátky, z nichž u WM pozitivně překvapil obinutuzumab, který u low-grade lymfomů, a tedy i u WM, je zřejmě účinnější než rituximab [75,76]. Nevýhoda inhibitorů Brutonovy kinázy je nutnost trvalého podávání [77]. Inhibitory proteazomu, zejména ixazomib, představují novou alternativu léčby, která je velmi dobře tolerována. Absence kardiotoxicity je důležitá u starších pacientů s WM stejně jako absence neurotoxicity. Přehledem literatury a popsáním případem chceme doložit, že ixazomib, rituximab a dexametazon skýtají výhodu v nízké toxicitě, vysoké účinnosti, a přitom je dostavující návštěva pacienta v ambulanci 1x

za měsíc. Při přetížení našich ambulancí a stacionářů je to také důležitý aspekt.

Dedikace

Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit: Institucionální aktivity MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a LX22NPO5102 Národní ústav pro výzkum rakoviny.

Poděkování revizní lékařce VZP

Děkujeme MUDr. Ivě Milkové, revizní lékařce Všeobecné zdravotní pojišťovny, a děkujeme také celému jejímu pracovnímu týmu VZP, kteří pacientovi tuto léčbu včas umožnili.

Literatura

- Flodr P, Adam Z, Navrátilová M et al. Poškození způsobená depozity monoklonálního imunoglobulinu typu IgM a lehkými řetězci u Waldenströmovy makroglobulinémie – popis případu a přehled literatury. *Trans Hematol Dnes* 2024; 30(2): 99–111. doi: 10.48095/cctah-d2024prolekare.cz8.
- Adam Z, Zdražilová Dubská L et al. Kryoglobulinémie z úhlu pohledu jednotlivých medicínských odborností. [In press]. *Transf Hematol Dnes* 2024.
- Baďurová K, Gregorová M, Vlachová M et al. Waldenströmová makroglobulinémie. *Klin Onkol* 2021; 34(6): 428–433. doi: 10.48095/ccko2021428.
- Kaščík M, Chyra Z, Growková K. Standardizace testování somatických mutací v genech MYD88A CXCR4 z kostní dřeně a periferní krve u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií v České republice. *Trans Hematol Dnes* 2018; 24 (Suppl 2): 52–53.
- Wang H, Chen Y, Li F et al. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer* 2012; 118(15): 3793–3800. doi: 10.1002/cncr.26627.
- McMaster ML. The epidemiology of Waldenström macroglobulinemia. *Semin Hematol* 2023; 60(2): 65–72. doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.008.
- Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S et al. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br J Haematol* 2015; 169(1): 81–89. doi: 10.1111/bjh.13264.
- Hájek R. Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinémie : doporučení vypracovaná Českou myelomovou skupinou (CMG), myelomovou sekci České hematologické společnosti ČLS JEP a Kooperativní lymfomovou skupinou lymfomovou sekci České hematologické společnosti ČLS JEP. *Trans Hematol Dnes* 2022; 28 (Suppl 1): 42–74.
- Andrade-Campos M, Murillo-Flórez I, García-Sanz R et al. Immunoparesis in IgM gammopathies as a useful biomarker to predict disease progression. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(10): 1598–1604. doi: 10.1515/cclm-2016-0748.
- Kleinstern G, Larson DR, Allmer C et al. Body mass index associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) progression in Olmsted County, Minnesota. *Blood Cancer J* 2022; 12(4): 67. doi: 10.1038/s41408-022-00659-9.
- Advani P, Paulus A, Ailawadhi S. Updates in prognostication and treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2019; 12(4): 179–188. doi: 10.1016/j.hemonc.2019.05.002.
- Dogliotti I, Jiménez C, Varettoni M et al. Diagnostics in Waldenström's macroglobulinemia: a consensus statement of the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. *Leukemia* 2023; 37(2): 388–395. doi: 10.1038/s41375-022-01762-3.

13. Kastritis E, Morel P, Duhamel A et al. A revised international prognostic scoresystem for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2019; 33(11): 2654–2661. doi: 10.1038/s41375-019-0431-y.
14. Tadmor T, Braester A, Najib D et al. A new risk model to predict time to first treatment in chronic lymphocytic leukemia based on heavy chain immunoparesis and summated free light chain. *Eur J Haematol* 2019; 103(4): 335–341. doi: 10.1111/ejh.13288.
15. Bockorny B, Atienza JA, Dasanu CA. Autoimmune manifestations in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14(6): 456–459. doi: 10.1016/j.clml.2014.04.009.
16. Vaxman I, Shepshelovich D, Hayman L et al. Agranulocytosis associated with Waldenström macroglobulinemia. *Acta Haematol* 2018; 140(1): 42–45. doi: 10.1159/000489482.
17. van Gelder M, van Marion A, Goossens V et al. Resolution of Waldenström's macroglobulinemia related isolated neutropenia by immunochemotherapy. *Am J Hematol* 2011; 86(4): 380–382. doi: 10.1002/ajh.21990.
18. Velier M, Priet S, Appay R et al. Severe and irreversible pancytopenia associated with SARS-CoV-2 bone marrow infection in a patient with Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21(6): e503–e505. doi: 10.1016/j.clml.2021.01.005.
19. Diez-Feijóo R, Rodríguez-Sevilla JJ, Fernández-Rodríguez C et al. Case report: high doses of intravenous immunoglobulins as a successful treatment for late onset immune agranulocytosis after rituximab plus bendamustine. *Front Immunol* 2022; 12: 798251. doi: 10.3389/fimmu.2021.798251.
20. Getta B, Ponniah G, Ling S. Intravenous immunoglobulin induces short-term reversal of drug-induced autoimmune neutropenia. *Transfus Med* 2015; 25(5): 347–348. doi: 10.1111/tme.12228.
21. Kimby E, Treon SP, Anagnostopoulos A et al. Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6(5): 380–383. doi: 10.3816/CLM.2006.n.013.
22. Treon SP, Tedeschi A, San-Miguel J et al. Report of consensus Panel 4 from the 11th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia on diagnostic and response criteria. *Semin Hematol* 2023; 60(2): 97–106. doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.009.
23. Chen CI, Kouroukis CT, White D et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1570–1575. doi: 10.1200/JCO.2006.07.8659.
24. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC et al. Treatment of relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib. *Haematologica* 2005; 90(12): 1655–1658.
25. Treon S, Hunter Z, Matous J et al. Phase II study of bortezomib in Waldenström's macroglobulinemia: results of WMCTG trial 03-248. *Blood* 2005; 106(11): 147A. doi: 10.1182/blood.V106.11.490.490.
26. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2010; 85(9): 670–674. doi: 10.1002/ajh.21788.
27. Zhang YP, Yang X, Lin ZH et al. Low-dose bortezomib and dexamethasone as primary therapy in elderly patients with Waldenström macroglobulinemia. *Eur J Haematol* 2017; 99(6): 489–494. doi: 10.1111/ejh.12935.
28. Dimopoulos MA, García-Sanz R, Gavriatopoulou M et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2013; 122(19): 3276–3282. doi: 10.1182/blood-2013-05-503862.
29. Gavriatopoulou M, García-Sanz R, Kastritis E et al. BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. *Blood* 2017; 129(4): 456–459. doi: 10.1182/blood-2016-09-742411.
30. Auer RL, Owen RG, D'Sa S et al. Subcutaneous Bortezomib, Cyclophosphamide and Rituximab (BCR) versus Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) for initial therapy of Waldenström's macroglobulinemia: a randomised phase II study. *Blood* 2016; 128(22): 618. doi: 10.1182/blood.V128.22.618.618.
31. Leblebjian H, Noonan K, Paba-Prada C et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone combination in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2015; 90(6): E122–E123. doi: 10.1002/ajh.23985.
32. Castillo JJ, Gustine JN, Meid K et al. Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol* 2018; 181(1): 77–85. doi: 10.1111/bjh.15148.
33. Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM et al. Assessment of fixed-duration therapies for treatment-naïve Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2021; 96(8): 945–953. doi: 10.1002/ajh.26210.
34. Buske C, Dimopoulos MA, Grunenberg A et al. Bortezomib-dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as first-line treatment for Waldenström's macroglobulinemia: a prospectively randomized trial of the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2023; 41(14): 2607–2616. doi: 10.1200/JCO.22.01805.
35. Rossi G, Gramegna D, Paoloni F et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood* 2018; 132(5): 547–550. doi: 10.1182/blood-2018-03-835413.
36. Kong D, Li Y, Fu C et al. Bortezomib provides favorable efficacy in type 3 acquired von willebrand syndrome related to lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(2): 491–494. doi: 10.1080/10428194.2021.1992766.
37. Ojeda-Urbe M, Rimelen V, Marzullo C. Good profile of efficacy/tolerance of bortezomib or idelalisib in Waldenström macroglobulinemia associated with acquired von Willebrand syndrome. *J Blood Med* 2020; 11: 67–72. doi: 10.2147/JBM.S233059.
38. Baird SM, Kenealy MK, Hoy R. Complete remission of Waldenström's associated generalized crystal-storing histiocytosis of IgM lambda subtype with bortezomib-based combination chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(11): 3233–3235. doi: 10.3109/10428194.2015.1036261.
39. Sklaventis-Pistofidis R, Capelletti M, Liu CJ et al. Bortezomib overcomes the negative impact of CXCR4 mutations on survival of Waldenström macroglobulinemia patients. *Blood* 2018; 132(24): 2608–2612. doi: 10.1182/blood-2018-07-863241.
40. Khwaja J, Uppal E, Baker R et al. Bortezomib-based therapy is effective and well tolerated in frontline and multiply pre-treated Waldenström macroglobulinemia including BTKi failures: a real-world analysis. *Eur J Haematol* 2022; 3(4): 1330–1334. doi: 10.1002/jha.2597.
41. Sacco A, Aujay M, Morgan B et al. Carfilzomib-dependent selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome leads to antitumor activity in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2011; 17(7): 1753–1764. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2130.
42. Morra E. Carfilzomib: a new opportunity for WM patients. *Blood* 2014; 124(4): 468–469. doi: 10.1182/blood-2014-06-578625.
43. Treon SP, Tripas CK, Meid K et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2014; 124(4): 503–510. doi: 10.1182/blood-2014-03-566273.
44. Alfaraj WA, Cachia D, Tummala S et al. Severe peripheral neuropathy following carfilzomib, rituximab, and dexamethasone for initial treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Hematol* 2016; 95(2): 347–348. doi: 10.1007/s00277-015-2516-7.
45. Chaudhry M, Steiner R, Claussen C et al. Carfilzomib-based combination regimens are highly effective frontline therapies for multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(4): 964–970. doi: 10.1080/10428194.2018.1508668.
46. Vesole DH, Richter J, Biran N et al. Carfilzomib as salvage therapy in Waldenström macroglobulinemia: a case series. *Leuk Lymphoma* 2018; 59(1): 259–261. doi: 10.1080/10428194.2017.1321749.
47. Krhovská P, Minařík J. Ixazomib – první perorální inhibitor proteazomu. *Remedia* 2017; 27(5): 461–465.
48. Plonková H, Jelinek T, Szeligová L et al. První perorální inhibitor proteazomu v léčbě relabujícího/refrakterního mnohočetného myelomu. *Trans Hematol Dnes* 2017; 23(4): 199–209.
49. Maisnar V. Inhibitory proteasomu v léčbě mnohočetného myelomu. *Farmakoterapie* 2021; 17(2): 183–193.
50. Minařík J, Radocha J, Jungova A et al. Ixazomib, lenalidomide and dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma in routine clinical practice: extended follow-up analysis and the results of subsequent therapy. *Cancers* 2022; 14(20): 5165. doi: 10.3390/cancers14205165.
51. Minařík J, Pika T, Radocha J et al. Survival benefit of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone (IRD) over lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed and refractory multiple myeloma patients in routine clinical practice. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 73. doi: 10.1186/s12885-020-07732-1.
52. Castillo JJ, Meid K, Gustine JN et al. Prospective clinical trial of ixazomib, dexamethasone, and rituximab as primary therapy in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2018; 24(14): 3247–3252. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0152.
53. Castillo JJ, Meid K, Flynn CA et al. Ixazomib, dexamethasone, and rituximab in treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia: long-term follow-up. *Blood Adv* 2020; 4(16): 3952–3959. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001963.
54. Kersten MJ, Amaador K, Minnema MC et al. Combining ixazomib with subcutaneous rituximab and dexamethasone in relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia: final analysis of the phase I/II HOVON124/ECWM-R2 study. *J Clin Oncol* 2022; 40(1): 40–51. doi: 10.1200/JCO.21.00105.
55. Solia E, Dimopoulos MA, Kastritis E. Proteasome inhibitor-based regimens in the frontline management of Waldenström macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2023; 37(4): 689–705. doi: 10.1016/j.hoc.2023.04.004.
56. Parrondo RD, Dutta N, LaPlant BR et al. A phase II study of ibrutinib in combination with ixazomib in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol* 2024; 204(5): 1825–1829. doi: 10.1111/bjh.19320.
57. Cohen C, Royer B, Javaugue V et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015; 88(5): 1135–1143. doi: 10.1038/ki.2015.201.
58. Baird SM, Kenealy MK, Hoy R. Complete remission of Waldenström's associated generalized crystal-storing his-

- tiocytosis of IgM lambda subtype with bortezomib-based combination chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(11): 3233–3235. doi: 10.3109/10428194.2015.1036261.
59. Wu X, Zhang L, Feng J et al. Bortezomib-based chemotherapy can improve renal and tubular functions in patients with light chain-associated Fanconi syndrome. *Ann Hematol* 2019; 98(5): 1095–1100. doi: 10.1007/s00277-018-3572-6.
60. Merlini G, Sarosiek S, Benevolo G et al. Report of consensus panel 6 from the 11th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia on management of Waldenström's macroglobulinemia related amyloidosis. *Semin Hematol* 2023; 60(2): 113–117. doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.002.
61. Banwait R, O'Regan K, Campigotto F et al. The role of 18F-FDG PET/CT imaging in Waldenström macroglobulinemia. *American J Hematology* 2011; 86(7): 567–572. doi: 10.1002/ajh.22044.
62. Pan B, Zhu X, Xie Q. The performance and applied value of 18F-FDG PET/CT imaging in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2023; 13(5): 217–224.
63. Zhou M, Chen Y, Liu J et al. A predicting model of bone marrow malignant infiltration in 18F-FDG PET/CT images with increased diffuse bone marrow FDG uptake. *J Cancer* 2018; 9(10): 1737–1744. doi: 10.7150/jca.24836.
64. Cao X, Ye Q, Orłowski RZ et al. Waldenström macroglobulinemia with extramedullary involvement at initial diagnosis portends a poorer prognosis. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 74. doi: 10.1186/s13045-015-0172-y.
65. Pan Q, Cao X, Luo Y et al. Baseline 18 F-FDG PET/CT may portend the prognosis of patients with Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma after first-line treatment. *Clin Nucl Med* 2022; 47(11): 954–960. doi: 10.1097/RLU.0000000000004362.
66. Durot E, Tomowiak C, Michallet AS et al. Transformed Waldenström macroglobulinaemia: clinical presentation and outcome. A multi-institutional retrospective study of 77 cases from the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Br J Haematol* 2017; 179(3): 439–448. doi: 10.1111/bjh.14881.
67. Bhatti K, Nazir A, Ostergaard S et al. Bone involvement as a primary rare manifestation of Waldenström macroglobulinemia: a case report and prevalence in a nationwide population-based cohort study. *J Hematol* 2022; 11(6): 233–239. doi: 10.14740/jh1073.
68. Pan Q, Luo Y, Cao X et al. Bing-Neel syndrome and co-existing pituitary macroadenoma in a patient with Waldenström macroglobulinemia revealed by 18F-FDG and 68Ga-pentixafor PET/CT. *Diagnostics* 2023; 13(7): 1334. doi: 10.3390/diagnostics13071334.
69. Pan Q, Cao X, Luo Y et al. Chemokine receptor 4-targeted 68Ga-pentixafor PET/CT in response assessment of Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma: comparison to 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2021; 46(9): 732–737. doi: 10.1097/RLU.0000000000003760.
70. Krejci M, Pour L, Adam Z et al. Outcome of COVID-19 infection in 50 multiple myeloma patients treated with novel drugs: single-center experience. *Ann Hematol* 2021; 100(10): 2541–2546. doi: 10.1007/s00277-021-04594-w.
71. Terpos E, Branagan AR, García-Sanz R et al. Report of consensus panel 5 from the 11th international workshop on Waldenström's macroglobulinemia on COVID-19 prophylaxis and management. *Semin Hematol* 2023; 60(2): 107–112. doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.004.
72. Weinbergerova B, Mayer J, Kabut T et al. Successful early treatment combining remdesivir with high-titer convalescent plasma among COVID-19-infected hematological patients. *Hematol Oncol* 2021; 39(5): 715–720. doi: 10.1002/hon.2908.
73. Weinbergerova B, Mayer J, Hrabovský S et al. COVID-19's natural course among ambulatory monitored outpatients. *Sci Rep* 2021; 11(1): 10124. doi: 10.1038/s41598-021-89545-1.
74. Adam Z, Pour L, Krejčí M et al. Léčebná kombinace obinituzumabu, bendamustinu a dexametazonu dosáhla u pěti pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií hlubší léčebné odpovědi než předchozí linie léčby. [In press]. *Klin Onkol* 2024.
75. Adam Z, Pour L, Zeman D et al. Waldenström's macroglobulinemia – clinical symptoms and review of therapy yesterday, today and tomorrow. *Klin Onkol* 2023; 36(3): 177–191. doi: 10.48095/ccko2023177.
76. Dimopoulos MA, Opat S, D'Sa S et al. Zanubrutinib versus ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: final analysis from the randomized phase III ASPEN study. *J Clin Oncol* 2023; 41(33): 5099–5106. doi: 10.1200/JCO.22.02830.

An atypical presentation of bronchogenic cyst

Atypická prezentace bronchogenní cysty

Matsumoto H.¹, Hasegawa S.¹, Maezawa Y.¹, Okauchi S.¹, Ohara G.¹, Iguchi K.², Kawai H.³, Takayashiki N.³, Satoh H.¹

¹ Division of Respiratory Medicine, Mito Medical Center, University of Tsukuba-Mito Kyodo General Hospital, Ibaraki, Japan

² Division of Thoracic Surgery, Mito Medical Center, University of Tsukuba-Mito Kyodo General Hospital, Ibaraki, Japan

³ Division of Pathology, Mito Medical Center, University of Tsukuba-Mito Kyodo General Hospital, Ibaraki, Japan

Summary

Background: Bronchial cysts (BCs) can be difficult to diagnose because of non-specific site of occurrence and heterogeneous density of cyst content in some patients. We present herein a BC case with such nonspecific findings. **Case:** A 23-year-old man referred to our hospital because of an abnormal chest image during a mass-screening. CT revealed a cystic nodule in the posterior mediastinum. The content of the cystic lesion was heterogeneous, measuring 30–100 Hounsfield Units, and it was surgically resected and diagnosed as a BC. **Conclusion:** Diagnosis of BC could be difficult in patients like this, who have cysts that occur in relatively rare sites such as the posterior mediastinum, or whose cyst contents are highly dense and heterogeneous. If atypical findings are observed on images, it is necessary to actively perform histological diagnosis to differentiate it from other diseases.

Key words

bronchogenic cyst – mediastinal tumor – computed tomography – resection

Souhrn

Východiska: Bronchiální cysty (BC) mohou být u některých pacientů obtížně diagnostikovatelné kvůli nespecifickému místu výskytu a heterogenní hustotě obsahu cyst. V tomto článku prezentujeme případ BC s takovým nespecifickým nálezem. **Případ:** Muž ve věku 23 let byl odeslán do naší nemocnice kvůli abnormálnímu obrazu hrudníku při plošném screeningu. CT odhalilo cystický uzel v zadním mediastinu. Obsah cystické léze byl heterogenní, měřil 30–100 Hounsfieldových jednotek a byl chirurgicky resekován a diagnostikován jako BC. **Závěr:** U pacientů, jako je tento, může být diagnostika BC obtížná. Cysty se u nich vyskytují v relativně vzácných lokalitách, jako je zadní mediastinum, nebo obsah cysty je velmi hustý a heterogenní. Pokud jsou na snímcích pozorovány atypické nálezy, je nutné aktivně provést histologickou diagnostiku, aby se odlišila od jiných onemocnění.

Klíčová slova

bronchogenní cysta – tumor v mediastinu – výpočetní tomografie – resekce

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.



Hiroaki Satoh, MD, PhD

Division of Respiratory Medicine,
Mito Medical Center

University of Tsukuba-Mito Kyodo
General Hospital
Ibaraki, Japan

e-mail: hirosato@md.tsukuba.ac.jp

Submitted/Obdrženo: 14. 5. 2024

Přijato/Accepted: 14. 8. 2024

doi: 10.48095/ccko2024463

Introduction

Bronchogenic cysts (BCs) are rare benign congenital disease. This disease develops mainly in young subjects, and most of them have incidentally been discovered during treatment of other diseases or on chest radiograph in mass-screening in hilum and middle mediastinum [1–8]. Since the contents of BC are liquid, many BCs have CT values up to 20 Hounsfield units (HU) [1,5,8], but some BCs have shown CT values up to about 50 HU [5,6]. Herein we show a case with BC developed from the posterior mediastinum. As the density of the contents were high and heterogeneous, it was excised and diagnosed as BC. Although rare, we report our clinical experience as it might provide some suggestions for the treatment of patients who will have a similar course in the future.

Case report

A 23-year-old man was referred to our hospital due to abnormal finding on

chest radiograph in mass-screening. He had no medical history. Physical examination on admission was unremarkable. There were no abnormalities in blood and respiratory function tests. A chest radiograph on admission revealed a nodule adjacent to thoracic vertebrae (Fig. 1). A chest CT scan showed smooth margin nodule with 3 cm in diameter in the left posterior mediastinum (Fig. 2). The density inside the nodule was heterogeneous, with the lowest density being 4.0 HU, the highest being 90.0 HU, and the average density being 51.9 HU (Fig. 2). There were no irregularities or thickened areas in the cyst wall. As the contents were high and heterogeneous density for a benign cyst, we considered it necessary to histologically differentiate the presence or absence of malignant components, and the patient underwent resection with video-assisted thoracic surgery (VATS). VATS revealed a hemispherical raised le-

sion with a smooth surface in the posterior mediastinum. There was no redness or bleeding in the area covering the lesion. The lesion was excised with an 'en bloc'. When the excised lesion was incised, jelly-like contents flowed out, but it was not possible to analyze this content. A hyaline-like stroma was observed inside the cyst wall. The inner surface of the cyst was covered with ciliated columnar epithelium and there were sites where lymphocytes gathered. Cartilage tissue was confirmed in some parts (Fig. 3). Based on the above, a diagnosis of BC was made. Post-operative course was unremarkable. Two years have passed since the initial episode, there has been no recurrence and the patient is doing well.

Discussion

BC is a relatively rare benign disease that occurs as a result of abnormal budding, separation, or migration of the tracheal primordium during the embryonic period [7]. Pathologically, a BC has a structure similar to a bronchial wall, and the cyst wall contains smooth muscle, bronchial glands, and cartilage tissue, and the lumen of the cyst wall is lined with ciliated columnar epithelium, however, there are not many patients who have all of these structures [8]. Most of BCs occurred in the mediastinum and the hilum [1–4], but were also known to originate from the lungs and the retroperitoneum [9, 10]. Many studies reported that BCs originating from the mediastinum developed more frequently from the anterior and middle mediastinum, and less frequently from the posterior mediastinum [2–4]. In a report by Ma et al., out of 66 patients with BCs, 38 patients had BCs that originated from the anterior mediastinum, and 12 had BCs that developed from the posterior mediastinum [2]. Kawaguchi et al. showed that in only 1 of 12 patients BC originated from the posterior mediastinum [3]. According to a report by Muramatsu et al., they treated 13 mediastinal BCs, and 5 of them originated from the posterior mediastinum [5]. However, some reports have shown that BC occurring in the posterior mediastinum is not necessarily rare [11,12]. Martinod et al. reported

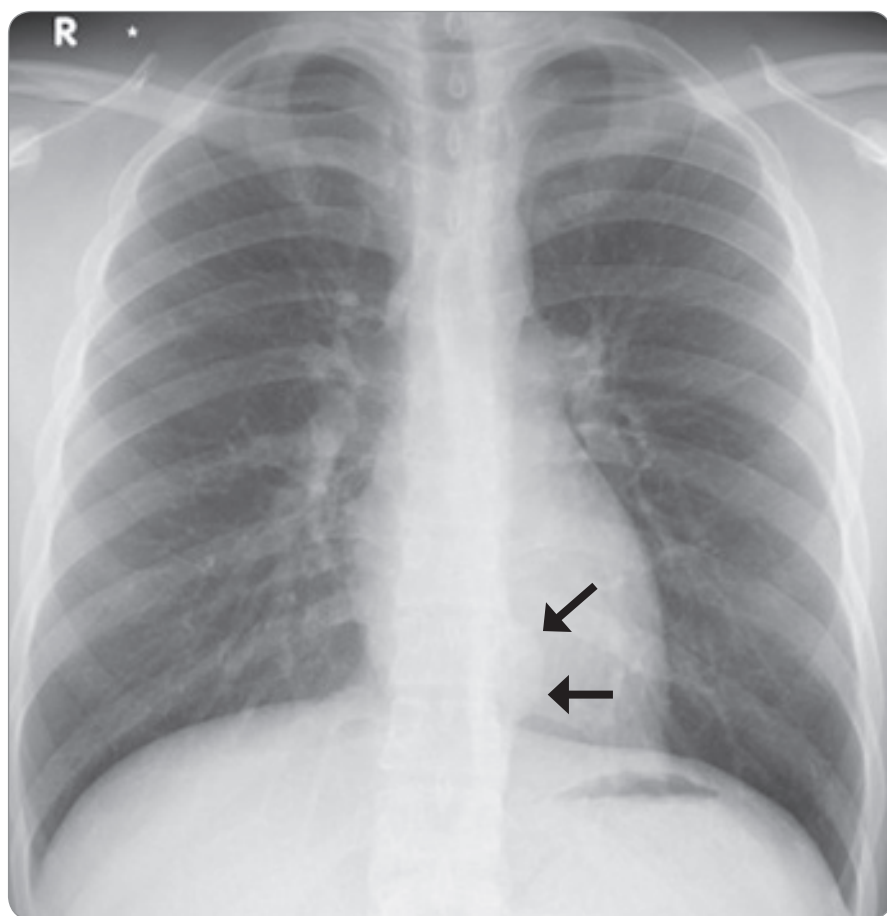


Fig. 1. Chest radiograph on admission revealed a nodule adjacent to the thoracic vertebrae (arrows).

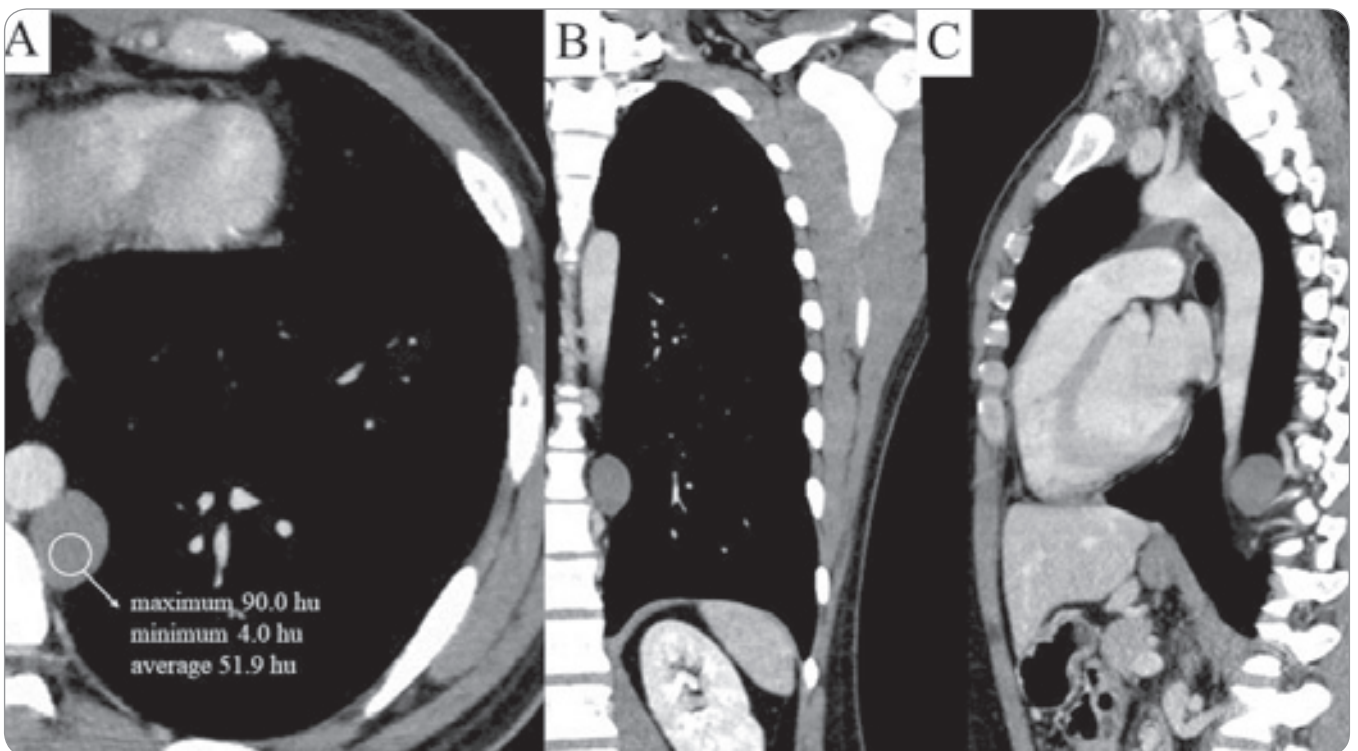


Fig. 2. Chest CT scan shows a smooth margin heterogenous nodule with 3 cm in diameter in the posterior mediastinum: transverse view (A), coronal view (B), sagittal view (C).

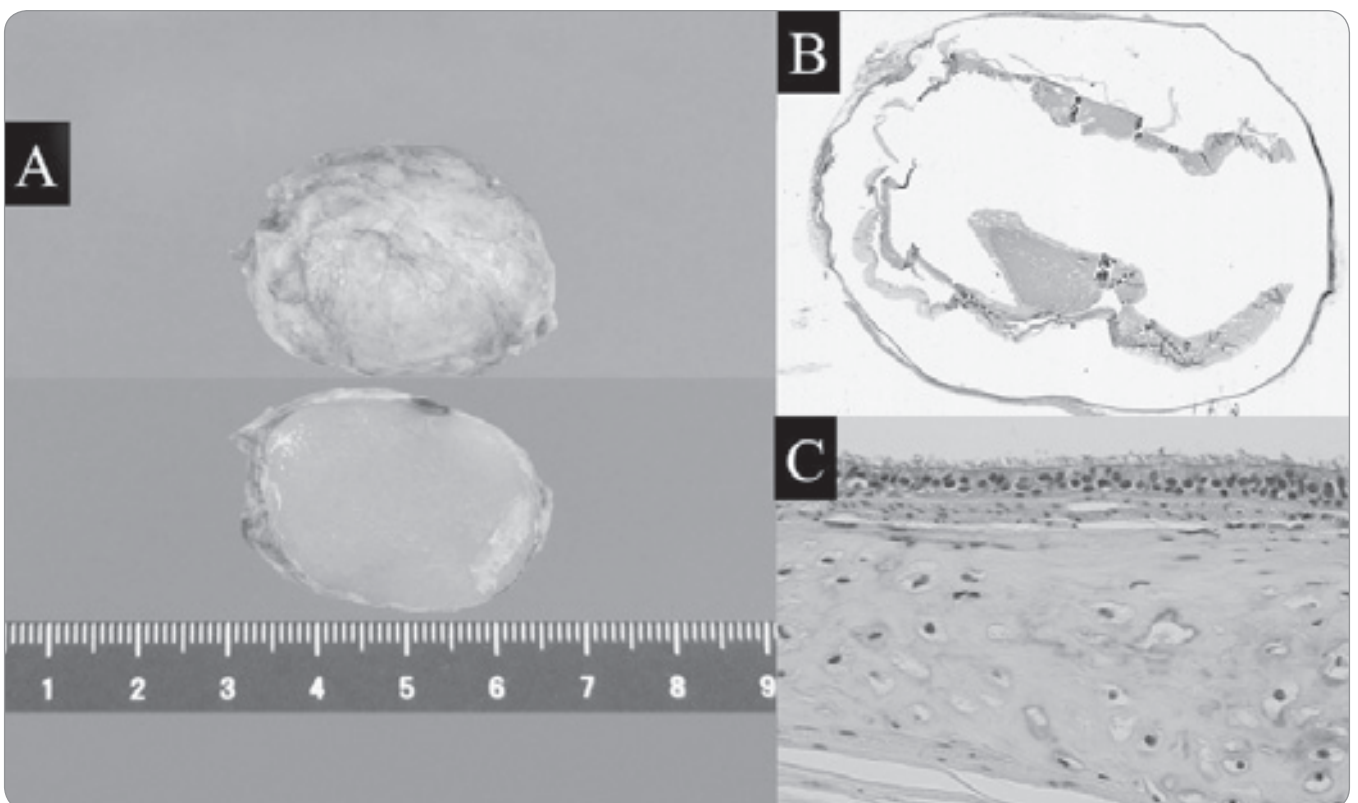


Fig. 3. Surface of the resected lesion (A-upper). The size of the cyst was 35 × 25 × 20 mm. Cut surface of the lesion (A-lower). A hyaline-like stroma was observed inside the cyst wall. Low-power photomicrograph (B) and high-power photomicrograph (C) after formalin fixation. The inner surface of the cyst was covered with ciliated columnar epithelium and there were sites where lymphocytes were gathered. Cartilage tissue was confirmed in some parts.

that 10 out of 20 patients with mediastinal onset had posterior mediastinal onset [11]. Fernandez et al. reported that the development of bronchial cysts from the posterior mediastinum was not extremely rare [12]. We should be careful not to exclude BC from the differential diagnosis even if it arises from atypical locations, including the posterior mediastinum.

CT scan provides important information in the imaging diagnosis of BC. Although BC is a 'cyst', it is important to note that there have been patients in whom the density inside the cyst is not necessarily 'water density' [1,6,13–16]. Vos et al. reported a patient with BC of heterogeneous density located in the posterior mediastinum [15]. Their patient had a 20 HU BC of homogeneous density. In addition to this patient, they reported 3 patients with posterior mediastinal BCs. The CT densities of those cysts were 20, 30, and 50 HU, respectively. Gaeta et al. indicated that chronic entrapped mucus collections, due to water reabsorption and higher protein content, can have CT densities higher than 20 and reaching even 130 HU [6]. Very recently, Gu et al. showed CT density of BCs [1]. According to them, CT densities of 83 BCs were 36.3 ± 1.9 , 29.7 ± 7.9 , and 37.5 ± 4.6 HU [1]. They concluded that misdiagnosis occurs frequently when CT densities exceed 20 HU [1]. These fluctuations in CT values were due to the fluid components inside the cyst having high calcium concentration, high protein concentration, hemorrhage, high viscosity, and inflammation [17]. If CT densities of internal structures are high, it might be difficult to differentiate from solid tumors. Some previous researchers described that the

accuracy rate of BCs images was approximately 60–70% [13,14]. The BC in our patient had atypical CT imaging findings for BCs, including development from the posterior mediastinum and high internal density and heterogeneity.

When a BC is suspected, the diagnosis must be confirmed in the presence of several atypical findings, such as location of origin, high CT value, and heterogeneous CT density. Even magnetic resonance imaging and PET/CT cannot confirm the contents of the cyst or degree of an atypicality of the cells in the cyst wall. In such cases, resection and aggressive confirmation of the pathological diagnosis must be recommended.

Conclusions

Although rare, there are patients with BCs that exhibit atypical location and morphology, as observed in our patient. For patients with atypical characteristics, treatment options, including surgical treatment, must be carefully considered. Close follow-up will be required even after resection.

Statement of Ethics

This study was approved by the institutional ethics committee of our institute (No. 1639). Written comprehensive informed consent at the time of admission for obtaining pathological specimens was obtained from the patient.

Funding statements

No funding was received.

Authors' contributions

HM and HS designed the study. HM, SH, YM, SO, GO, KI, HK, NT and HS collected data. HM and HS prepared the manuscript. All Authors approved the final version for submission.

References

1. Gu X, Zhu L, Li Y et al. Imaging findings and misdiagnosis of bronchogenic cysts: a study of 83 cases. *J Belg Soc Radiol* 2023; 107(1): 81. doi: 10.5334/jbsr.3214.

2. Ma TT, Chen G, Wang D et al. Clinical and imaging characteristics of patients with bronchogenic cysts: a single-center retrospective analysis. *BMC Med Imaging* 2023; 23(1): 128. doi: 10.1186/s12880-023-01042-1.
3. Kawaguchi M, Kato H, Hara A et al. CT and MRI characteristics for differentiating mediastinal Müllerian cysts from bronchogenic cysts. *Clin Radiol* 2019; 74(12): 976. e19–976.e25. doi: 10.1016/j.crad.2019.08.013.
4. Muramatsu T, Shimamura M, Furuichi M et al. Thoracoscopic resection of mediastinal bronchogenic cysts in adults. *Asian J Surg* 2011; 34(1): 11–14. doi: 10.1016/S1015-9584(11)60012-2.
5. Rodgers BM, Harman PK, Johnson AM. Bronchopulmonary foregut malformations: the spectrum of anomalies. *Ann Surg* 1986; 203(5): 517–524. doi: 10.1097/0000658-198605000-00011.
6. Gaeta M, Vinci S, Minutoli F et al. CT and MRI findings of mucin-containing tumors and pseudotumors of the thorax: pictorial review. *Eur Radiol* 2002; 12(1): 181–189. doi: 10.1007/s003300100934.
7. Govaerts K, Van Eyken P, Verswijvel G et al. A bronchogenic cyst, presenting as a retroperitoneal cystic mass. *Rare Tumors* 2017; 4(1): e13. doi: 10.4081/rt.2012.e13.
8. Samejima J, Tajiri M, Seike A et al. A clinicopathological study of bronchogenic cysts. *J Jpn Assoc Surg* 2010; 24(5): 784–788. doi: 10.2995/jacsurg.24.78.
9. Kosar A, Tezel C, Orki A et al. Bronchogenic cysts of the lung: report of 29 cases. *Heart Lung Circ* 2009; 18(3): 214–218. doi: 10.1016/j.hlc.2008.10.011.
10. Xie W, Huang Z, Huang Z et al. Retroperitoneal bronchogenic cyst with fluid-fluid level: a case report and literature review. *Exp Ther Med* 2022; 25(1): 5. doi: 10.3892/etm.2022.11703.
11. Martinod E, Pons F, Azorin J et al. Thoracoscopic excision of mediastinal bronchogenic cysts: results in 20 cases. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(5): 1525–1528. doi: 10.1016/S0003-4975(99)01438-1.
12. Fernandez FG, Force SD, Pickens A et al. Symptomatic compression of the pulmonary artery by a posterior mediastinal bronchogenic cyst. *Ann Thorac Surg* 2010; 90(6): e95. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.08.028.
13. Kanemitsu Y, Nakayama H, Asamura H et al. Clinical features and management of bronchogenic cysts: report of 17 cases. *Surg Today* 1999; 29(11): 1201–1205. doi: 10.1007/BF02482273.
14. Schwartz DB, Beals TF, Wimbish KJ et al. Transbronchial fine needle aspiration of bronchogenic cysts. *Chest* 1985; 88(4): 573–575. doi: 10.1378/chest.88.4.573.
15. Vos CG, Hartemink KJ, Golding RP et al. Bronchogenic cysts in adults: frequently mistaken for a solid mass on computed tomography. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123(5–6): 179–182. doi: 10.1007/s00508-011-1541-3.
16. McAdams HP, Kirejczyk WM, Rosado-de-Christenson ML et al. Bronchogenic cyst: imaging features with clinical and histopathologic correlation. *Radiology* 2000; 217(2): 441–446. doi: 10.1148/radiology.217.2.r00nv19441.



Lynparza[®]
olaparib
tablety

NA 1. LINII ZÁLEŽÍ

ZVOLTE PERSONALIZOVANOU TERAPII

MĚNÍCÍ PROGNÓZU PACIENTEK,

u nově diagnostikovaného *BRCA* mutovaného pokročilého karcinomu vaječníku²⁻⁵



PŘETRVÁVAJÍCÍ EFEKT LÉČBY PO UKONČENÍ 2LETÉ TERAPIE

~ 1 ze 2 pacientek v 7. roce nemusela zahájit následnou léčbu⁵



DLOUHODOBÁ ÚČINNOST

Medián PFS delší než 4,5 roku

56 měsíců vs. 13,8 měsíce v kontrolním placebo rameni⁴



~2 ZE 3 PACIENTEK PŘEŽÍVAJÍ 7 LET

67 % léčených přípravkem LYNPARZA

vs. 46,5 % v placebo rameni⁵



BEZPEČNOSTNÍ PROFIL V 7. ROCE SLEDOVÁNÍ BYL KONZISTENTNÍ S PRIMÁRNÍ ANALÝZOU

Nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály^{2,5}

* Pro pacientky s prokázanou mutací *BRCA*, vykazovací limit: S

BRCA – Breast Cancer gen; PFS – doba do progresu onemocnění

Reference: 1. LYNPARZA podmínky úhrady, https://prehledy.sukl.cz/prehled_liciv.html#/liciva/0222937.
2. Lynparza, Souhrn údajů o přípravku, www.sukl.cz. 3. Moore K et al. N. Engl. J. Med. 2018;379:2495-2505.
4. Banerjee S et al. Lancet Oncol 2021;22:1721-1731. 5. DiSilvestro P et al. J Clin Oncol 2022;DOI:10.1200/JCO.22.01549.

AstraZeneca

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice / www.astrazeneca.cz / CZ-4889



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Lynparza 100 mg potahované tablety / Lynparza 150 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje olaparibum 100 mg nebo olaparibum 150 mg. **Terapeutické indikace:** Karcinom vaječniku: Přípravek je indikován jako udržovací léčba 1) v monoterapii: a) u dospělých pacientek s mutovaným *BRCA1/2* (stadium III a IV podle FIGO) (zárodečná a/nebo somatická mutace) pokročilým high-grade epitelovým karcinomem vaječniku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem (HGOC), které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi platiny, b) u dospělých pacientek s relabujícím HGOC citlivým k platině, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině. 2) v kombinaci s bevacizumabem u dospělých pacientek s pokročilým HGOC (III a IV dle FIGO), které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi platiny v kombinaci s bevacizumabem a jejichž nádorové onemocnění je asociováno s pozitivním stavem poruchy homologní rekombinace (HRD) definovaným buďto mutací *BRCA1/2* (*mBRCA 1/2*) a/nebo genomovou nestabilitou. Karcinom prsu: Přípravek je indikován 1) v monoterapii nebo v kombinaci s endokrinní terapií k adjuvantní léčbě dospělých pacientů se zárodečnou (germinální) *mBRCA1/2*, s diagnózou HER2 negativního, časného karcinomu prsu s vysokým rizikem recurence, dříve léčeného neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií. 2) v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s diagnózou HER2–negativního lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivní zárodečnou (germinální) *mBRCA1/2*. Předchozí (neo)adjuvantní terapie nebo léčba generalizovaného onemocnění má zahrnovat antracyklin a taxan, kromě pacientů, kteří nebyli pro tuto léčbu vhodni. U pacientů, kteří mají HR pozitivní karcinom prsu, muselo rovněž dojít k progresi na nebo po předchozí hormonální terapii nebo musí být nevhodni pro hormonální léčbu. Adenokarcinom pankreatu: Přípravek je indikován v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientů s germinální *mBRCA1/2* s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří neprogredovali po minimálně 16týdenní léčbě derivátem platiny v rámci chemoterapie v první linii léčby. Karcinom prostaty – metastazující kastračně rezistentní (mCRPC): Přípravek je indikován 1) v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s germinální a/nebo somatickou *mBRCA1/2* mCRPC u kterých došlo k progresi po předchozí léčbě zahrnující nový hormonální léčivý přípravek. 2) v kombinaci s abirateronem a prednisonem nebo prednisonem k léčbě dospělých pacientů s mCRPC, u nichž není klinicky indikována chemoterapie. Karcinom endometria: Přípravek v kombinaci s durvalumabem je indikován k udržovací léčbě dospělých pacientek s primárně pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria, který je mismatch repair proficientní (pMMR), jejichž onemocnění neprogredovalo při léčbě durvalumabem v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem v první linii léčby. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku Lynparza v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími látkami je 300 mg p.o. 2x denně (denní dávka 600 mg). Léčba pacientek s HGOC má být zahájena do 8 týdnů od podání poslední dávky režimu s derivátem platiny. V kombinaci s bevacizumabem je dávka bevacizumabu 15 mg/kg až 3 týdny. Při použití v kombinaci s abirateronem je dávka abirateronu 1000 mg jednou denně. Abirateron má být podáván s prednisonem nebo prednisonem v dávce 5 mg p.o. 2x denně. Při použití v kombinaci s durvalumabem je dávka durvalumabu 1500 mg až 4 týdny. Viz úplná informace o přípravku pro bevacizumab, abirateron anebo durvalumab. **Délka podávání:** 1) V první linii léčby HGOC v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem je přípravek podáván do progresu onemocnění nebo do nepříjemné toxicity nebo po dobu až 2 let, pokud v tu dobu není onemocnění radiologicky prokázáno. V případě prokázání onemocnění po 2 letech a možného dalšího prospěchu z pokračující léčby mohou být pacientky léčeny déle než 2 roky. 2) V rámci monoterapie relabujícího HGOC, lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu, metastazujícího adenokarcinomu pankreatu a mCRPC má být přípravek podáván do progresu onemocnění nebo do nepříjemné toxicity. 3) V rámci léčby mCRPC má být přípravek v kombinaci s abirateronem a prednisonem nebo prednisonem podáván do progresu onemocnění nebo do nepříjemné toxicity. 4) V rámci adjuvantní léčby karcinomu prsu mají být pacienti léčeni po dobu až do 1 roku nebo do recurence onemocnění nebo do nepříjemné toxicity, podle toho, co nastane dříve. 4) V rámci léčby pokročilého nebo rekurentního pMMR karcinomu endometria v kombinaci s durvalumabem má být přípravek podáván do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity. **Úprava dávkování:** V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem a anemie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování. Doporučuje se snížit dávkování na 250 mg (jedna tableta 150 mg a jedna tableta 100 mg) dvakrát denně. Při potřebě dalšího snížení je doporučená dávka 200 mg dvakrát denně. V případě nutného souběžného podání silných inhibitorů CYP3A je doporučeno dávku Lynparzy snížit na 100 mg 2x denně, při podávání středně silných inhibitorů pak na 150 mg 2x denně. Přípravek může být podáván pacientům s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) bez úpravy dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) je doporučená dávka přípravku 200 mg dvakrát denně. Použití přípravku a se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu renální nemoci (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min). Přípravek může být podáván pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater bez úpravy dávkování. Přípravek se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Hematologická toxicita:** Pokud se rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krevní transfuze, léčba přípravkem má být přerušena a má být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. Při použití v kombinaci s durvalumabem byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady (PRCA) a/nebo autoimunitní hemolytická anemie (AHA). **Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML):** Pokud existuje podezření na výskyt MDS/AML, má být pacient odeslán k hematologovi k dalšímu vyšetření, včetně analýzy kostní dřeně a odběru krve pro cytogenetické vyšetření. Pokud je vyšetřením potvrzena dlouhodobá hematologická toxicita, resp. potvrzen rozvoj MDS/AML, doporučuje se přerušit léčbu a pacient má být odpovídajícím způsobem léčen. Léčba přípravkem má být přerušena v případě, že je doporučeno nasadit další protinádorovou léčbu. Přípravek se nemá podávat v kombinaci s jinou protinádorovou léčbou. **Zlíní tromboembolické příhody:** Pacienty je třeba monitorovat pro klinické známky a příznaky zlíní trombózy a plicní embolie a léčit je tak, jak je to z lékařského hlediska vhodné. **Pneumonitida:** Pokud se u pacienta objeví nové nebo se zhorší stávající respirační příznaky nebo se objeví abnormality na radiologických snímcích, léčba má být přerušena a pacient by měl být okamžitě vyšetřen. Pokud je pneumonitida potvrzena, léčba má být přerušena a pacient má být odpovídajícím způsobem léčen. **Hepatotoxicita:** U pacientů léčených olaparibem byly hlášeny případy hepatotoxicity. Při klinických příznacích/známkách rozvoje hepatotoxicity je třeba okamžitě provést klinické hodnocení a testy jaterních funkcí. V případě podezření na poškození jater způsobené léky (DLI) je třeba léčbu přerušit. V případě závažného DLI je třeba zvážit ukončení léčby. **Embryofetální toxicita:** Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP), může olaparib podáváný těhotným ženám způsobit poškození plodu. **Interakce:** Nedoporučuje se souběžné podávání olaparibu se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A. Pokud je nutné, je třeba snížit dávku olaparibu (viz výše). Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A se nedoporučuje neboť účinnost olaparibu může být zásadně snížena. V případě, že pacient užívající olaparib má být léčen inhibitory P-gp, je třeba pečlivě monitorovat nežádoucí účinky, případně je korigovat snížením dávky. Kombinace olaparibu s vakcínami nebo imunosupresivy nebyla studována. **Těhotenství a kojení:** Přípravek se nesmí podávat v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci. Ženy ve fertilním věku musí před zahájením léčby, v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po podání poslední dávky přípravku používat dvě spolehlivé metody antikoncepce. Účinnost hormonální antikoncepce může být při užívání olaparibu snížena, proto je třeba zvážit i dodatečnou nehormonální antikoncepci a pravidelné provádění těhotenských testů. Přípravek je kontraindikován u kojících žen, ženy by neměly kojit ještě měsíc po poslední dávce přípravku. **Nežádoucí účinky:** Léčba přípravkem byla provázena nežádoucími účinky nejčastěji mírné nebo střední závažnosti (CTCAE 1 nebo 2), které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v klinických studiích u pacientů užívajících přípravek v monoterapii (≥ 10 %) byly nauzea, únava/astenie, anemie, zvracení, průjem, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, neutropenie, dysgeuzie, kašel, leukopenie, závrať, dyspnoe a dyspepsie. K častým nežádoucími účinkům patří zvýšení hladiny aminotrasferáz, lymfopenie, trombocytopenie, stomatitida, bolest v epigastriu, vyrážka, zvýšený kreatinin v krvi a žilní tromboembolismus. Jako méně časté byly zaznamenány myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie, hypersenzitivita, dermatitida a zvětšení středního objemu erytrocytů. Jestliže se přípravek používá v kombinaci s bevacizumabem k léčbě ovariálního karcinomu, v kombinaci s abirateronem a prednisonem nebo prednisonem k léčbě karcinomu prostaty nebo v kombinaci s durvalumabem bezpečnostní profil přípravku se obvykle shoduje s bezpečnostním profilem jednotlivých terapií. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Doba použitelnosti:** 2 roky **Balení přípravku:** Velikost balení: 56 potahovaných tablet (7 blistrů). **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko **Registrační číslo:** EU/1/14/959/002, EU/1/14/959/004 **Datum revize textu SPC:** 12.08.2024 **Referenční číslo dokumentu:** 12082024API

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **I.** u pacientek s karcinomem vaječniku v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientek s mutovaným *BRCA1/2* (stadium III a IV podle FIGO) (zárodečná a/nebo somatická mutace) pokročilým high-grade epitelovým karcinomem vaječniku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem, které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi platiny, **II.** u pacientek s karcinomem vaječniku v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientek s relabujícím high grade epitelovým karcinomem vaječniku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním karcinomem citlivým k platině, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině. **III.** v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s diagnózou HER2–negativního lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivní zárodečnou (germinální) mutací *BRCA1/2* které dosud nebyly léčené chemoterapií pro metastazující nebo pokročilé onemocnění. **IV.** s účinností od 1.1.2024 je přípravek hrazen v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých pacientů se zárodečnou (germinální) mutací *BRCA1/2* s časným triple–negativním karcinomem prsu s vysokým rizikem recurence dříve léčených neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií. U ostatních registrovaných indikací přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobnosti k úhradě přípravku naleznete na www.sukl.cz. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. © AstraZeneca 2024 Registrovaná ochranná známka LYNPARZA je majetkem AstraZeneca plc.

Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

eIF4F controls ERK MAPK signaling in melanomas with *BRAF* and *NRAS* mutations

Valcikova B, Vadovicova N, Smolkova K et al.

Proc Natl Acad Sci 2024; 121(44): e2321305121. doi: 10.1073/pnas.2321305121.



Onkogenní signální dráhy jsou složitě regulované sítě, jejichž změny mohou vést k maligní progresi, ale zároveň mohou nabízet i příležitost pro cílenou léčbu. Publikovaná studie identifikuje zásadní význam interakce mezi eukaryotickým iniciačním translačním komplexem eIF4F a signální dráhou ERK (extracellular signal-regulated kinase).

Dráha kinázy ERK, která reguluje buněčnou proliferaci, diferenciaci a přežití v reakci na extracelulární podněty, je u většiny maligních melanomů konstitutivně aktivována v důsledku onkogenních mutací genů *NRAS* nebo *BRAF*. Přestože inhibitory *BRAF* a *MEK* mohou být u pacientů s melanomem zpočátku účinné, nádorové buňky vůči nim zpravidla časem vyvinou rezistenci. Melanomy s mutací genu *NRAS* pak představují obzvláštní výzvu, protože je nelze léčit kombinací inhibitorů *BRAF* a *MEK*.

Klíčovou roli v rozvoji rezistence melanomu vůči inhibitorům *BRAF* a *MEK* hraje iniciační translační komplex eIF4F. Autoři ve své studii zjistili, že eIF4F negativně reguluje signalizaci RAS/RAF/MEK/ERK. Prokázali, že eIF4F je nezbytný pro kontrolu intenzity signalizace ERK v melanomových buňkách nesoucích mutace *BRAF* nebo *NRAS*, které ještě nebyly vystaveny léčbě.

Nedávná zjištění naznačují, že melanomové buňky s onkogenními mutacemi v dráze ERK si upravují dostupné zpětnovazebné mechanismy tak, aby bylo dosaženo optima aktivity kinázy ERK, které podporuje maximální růst a proliferaci nádorových buněk. Konkrétně melanomové buňky nesoucí nejčastější onkogenní mutaci *BRAFV600E* se při udržování aktivity ERK v optimálním rozmezí do značné míry spoléhají na aktivitu duálně specifické fosfatázy *DUSP6/MKP3*, negativního zpětnovazebného regulátoru signalizace ERK. V reakci na léčbu inhibitory *BRAF* nebo *MEK* se tato dráha přepíná, buňky, které vyvinou rezistenci vůči léčbě, se dokonce mohou stát na inhibitech *BRAF* závislými – vysazení léku může nadměrně aktivovat dráhu ERK a vést k zástavě buněčného cyklu a buněčné smrti.

Inhibice eIF4F narušuje negativní zpětnovazebnou kontrolu zprostředkovanou *DUSP6*, což vede k hyperaktivaci ERK a nadměrné expresi transkripčního faktoru *EGR1* v buňkách melanomu *in vitro* a *in vivo*. Při kvantitativní analýze autoři navíc odhalili vysokou rezervní signalizační kapacitu v dráze ERK, což naznačuje, že popsaná zpětná vazba závislá na eIF4F udržuje za normálních podmínek většinu molekul kinázy ERK v neaktivním stavu.

Tato zjištění svědčí o potenciálu cílení na eIF4F jako léčebné strategie nejen k překonání rezistence vůči inhibitorům *BRAF* a *MEK*, ale také u dosud neléčených melanomů. Celkově výsledky publikované práce přispívají k lepšímu pochopení molekulárních mechanismů, které jsou základem rezistence melanomu vůči cílené léčbě, a poskytují pohled na možné strategie pro zlepšení výsledků léčby pacientů s melanomy s mutací *BRAF* nebo *NRAS*.

LAMP-based electrochemical platform for monitoring HPV genome integration at the mRNA level associated with higher risk of cervical cancer progression

Izadi N, Strmiskova J, Anton M et al.

J Med Virol 2024; 96: e70008. doi: 10.1002/jmv.70008.



Lidské papilomaviry (human papillomavirus – HPV) představují skupinu dvouřetězcových DNA virů spojených se vznikem různých typů karcinomů, zejména karcinomu děložního čípku. Vysoce rizikové typy HPV uplatňují svůj onkogenní potenciál tím, že integrují svou DNA do genomu hostitele. To významně přispívá ke genomické nestabilitě a progresi malignity. Tradiční detekční metody HPV, jako jsou imunohistochemie nebo testování založené na polymerázové řetězové reakci (polymerase chain reaction – PCR), však mají svá omezení, proto se vyvíjejí alternativní nástroje, které mají analýzu urychlit a zjednodušit.

Autoři ve své studii představují inovativní biosenzorovou platformu, která kombinuje izotermální amplifikační reakci (loop-mediated isothermal amplification – LAMP) s elektrochemickou analýzou pro specifickou detekci integrace vysoce rizikového kmene HPV16. Zaměřili se přitom na virovou mRNA E7, což je klíčový prvek v integraci HPV, a virovou mRNA E2, která se při integraci ztrácí. Při tom prokázali možnost jasného rozlišení mezi epizomální a integrovanou formou HPV16. Data z elektrochemické analýzy potvrdila vyšší expresi E7 v HPV16-pozitivních buněčných liniích s integrovanými formami virového genomu, zatímco exprese E2 byla v buňkách s plně integrovaným genomem naopak snížena. Autoři navíc identifikovali odlišné expresní vzorce v cervikální tkáni pacientek, které dobře korelovaly s výsledky kapkové digitální PCR, kvantitativní PCR (qRT-PCR) nebo imunohistochemického barvení.

Autoři uzavírají, že metoda izotermální LAMP rychle amplifikuje nukleové kyseliny bez nutnosti použití termálního cyklu, což z ní činí rychlou a vysoce citlivou alternativou k PCR. Výsledkem spojení s elektrochemickou detekcí je cenově dostupné a kompaktní zařízení, které umožňuje paralelní měření na jednom čipu pro snadnou a rychlou diagnostiku HPV v místě péče, tedy i ve zdravotnických zařízeních mimo specializovaná centra.

Population-specific validation and comparison of the performance of 77- and 313-variant polygenic risk scores for breast cancer risk prediction

Hovhannisyan M, Zemankova P, Nehasil P, ..., Janatova M.

Cancer 2024; 130(17): 2978–2987. doi: 10.1002/cncr.35337.



Karcinom prsu je nejrozšířenějším onkologickým onemocněním, jehož kumulativní celoživotní riziko u žen v ČR přesahuje 10 %. Míru rizika ovlivňuje přítomnost environmentálních a biologických faktorů, z nichž zásadní význam vykazují pozitivní rodinná anamnéza. Sporadické případy karcinomu prsu bez rodinné anamnézy onemocnění představují většinu případů, avšak 5–10 % případů lze vysvětlit přítomností zárodečných patogenních variant v genech s vysokou a střední penetrancí. Pacientky s dědičným onemocněním se vyznačují odlišným spektrem subtypů karcinomu prsu, vznikem nádoru v mladším věku, vyšším rizikem vzniku druhostranného nádoru a zvýšeným výskytem nádorů prsu či vaječníků u příbuzných. Více než 80 % patientek s pozitivní rodinnou anamnézou karcinomu prsu však není nosičkami patogenních variant v predispozičních genech.

Nedávné studie naznačují, že část případů karcinomu prsu vzniká v důsledku vzájemného působení určitých variant s nízkou penetrancí, obvykle jednonukleotidových polymorfizmů (single-nucleotide polymorphism – SNP). Ačkoli každý ze SNP modifikuje riziko vzniku karcinomu prsu jen velmi málo (byť statisticky významně), jejich kombinovaný účinek, vyjádřený jako skóre polygenního rizika (polygenic risk score – PRS), může u některých osob dosáhnout klinicky významných prediktivních hodnot.

Cílem recentně publikované práce bylo hodnocení prediktivního významu dvou souborů (setů) zahrnujících 77, resp. 313 SNP (PRS77 a PRS313) u patientek s karcinomem prsu v české populaci. Oba sety SNP byly genotypovány v souboru 1329 patientek s karcinomem prsu a v souboru 1 324 kontrol bez nádorového onemocnění, přičemž žádná z žen neměla přítomny zárodečné patogenní varianty v nádorových predispozičních genech. Rizika, vyjádřená jako odds ratio (OR), bylo stanovena na základě rozložení PRS v jednotlivých decilech u patientek a kontrol. K odhadu věkově specifického rizika (hazard ratio – HR) byla použita Coxova regresní analýza.

Rozložení standardizovaných PRS u patientek a zdravých žen se u obou souborů významně lišila ($p < 2,2 \times 10^{-16}$). Analýza prokázala lepší prediktivní schopnost SNP setu PRS313 v porovnání s PRS77. U patientek v horních 97,5 % hodnot PRS313 přehrálo riziko karcinomu prsu OR 3,05 (95% interval spolehlivosti CI 1,66–5,89; $p = 1,76 \times 10^{-4}$). Kontinuální riziko dosáhlo hodnot HR (na jednotku směrodatné odchylky, SD) 1,64 (95% CI 1,49–1,81; $p < 2,0 \times 10^{-16}$), značící absolutní riziko 21,03 % ve věku 80 let pro osoby v 95. percentilu PRS313. Překvapivým pozorováním byla diskordantní kategorizace do decilů PRS mezi setem PRS313 a PRS77 zaznamenaná u 248 jedinců (9,3 %).

Autoři uzavírají, že PRS77 i PRS313 jsou schopny stratifikovat jedince podle rizika karcinomu prsu v české populaci, přičemž PRS313 vykazuje lepší predikci rizika. Výsledky naznačují potenciální klinickou využitelnost stanovení PRS jako součásti vyšetření hodnotících individualizovanou predikci rizika karcinomu prsu.

Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných 15. 10. a 12. 11. 2024 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

An abstract graphic showing a profile of a person's head and shoulders, rendered in a light blue line-art style. This profile is overlaid on a series of flowing, wavy lines that transition in color from light blue on the left to pink and red on the right. The lines have a fine, grid-like texture, giving them a three-dimensional, ethereal appearance.

DALŠÍ PERSPEKTIVY v léčbě onkologických onemocnění.¹

Reference: 1. SPC přípravku KEYTRUDA na www.sukl.cz.

Realita léčby kolorektálního karcinomu v roce 2024

Satelitní sympozium konané v rámci programu letošních Brněnských onkologických dnů s podporou společnosti Servier podrobně zmapovalo aktuální možnosti léčby metastatického kolorektálního karcinomu. Ta prošla během posledních let velmi dynamickým vývojem.

Jak připomněl úvodem MUDr. Stanislav Batko z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, Praha, ještě před 7 lety byl management kolorektálního karcinomu poměrně jednoduše nalinkovaný. „Měli jsme k dispozici dublety v 1. a 2. linii léčby s tím, že jsme na základě přítomnosti mutací KRAS a NRAS volili anti-EGFR nebo anti-VEGF monoklonální protilátky. A ve 3. linii se vedly diskuze, zda užít trifluridin/tipiracil, nebo regorafenib – s tím, že ti konzervativnější si nechávali do 3. linie v záloze ještě léčbu anti-EGFR,“ uvedl MUDr. Batko.

Dnes je situace diametrálně odlišná. Kromě základních mutačních stavů KRAS, NRAS a BRAF hraje stále větší roli, o kterou variantu mutace se u pacienta konkrétně jedná, protože již je dostupná např. léčba nádorů s mutací KRAS^{G12C}, významný je i mutační stav HER2 či mikrosatelitová instabilita. „Navíc pacienti s již předlčeným kolorektálním karcinomem, kteří vyčerpali dostupné terapeutické možnosti, by měli být indikováni k testování panelu genů pomocí sekvenování nové generace, při kterém mohou být zachyceny další, vzácnější mutace. Léčba, která na ně zacílí, může pacientům přinést další významný efekt,“ uvedl MUDr. Batko.

Jak se tedy na základě publikovaných výsledků klinických studií změnil algoritmus léčby metastatického kolorektálního karcinomu v 1. a 2. linii? Asi 5 % metastatických kolorektálních karcinomů (mCRC) jsou nádory s mikrosatelitovou instabilitou/deficitem v opravě chybného párování bazí (MSI/dMMR). Tito pacienti by v 1. linii léčby měli vždy dostávat imunoterapii, jak zdůraznil MUDr. Batko, pokud nemají kontraindikaci, měla by u nich imunoterapie předcházet jakékoli jiné léčbě. V 2. linii pak záleží na mutačním stavu RAS a BRAF. Pacienti bez mutací (s „divokou“ wild-type

variantou genu – wt) RAS-wt a BRAF-wt současně by měli dostat dublet chemoterapie s anti-EGFR léčbou. Pacienti s RAS-mut + BRAF-wt mají být léčeni dubletem chemoterapie s anti-VEGFR a ti, kteří mají RAS-wt + BRAF V600E-mut, enkorafenibem s cetuximabem.

Léčba zbývajících cca 95 % pacientů, jejichž nádor je mikrosatelitově stabilní/s proficientními opravami chybného párování bazí (MSS/pMMR), zůstává v 1. a 2. linii v zásadě stejná jako v minulých letech, tedy založená na dubletech chemoterapie s monoklonálními protilátkami anti-EGFR nebo anti-VEGFR podle mutačního stavu RAS a BRAF – s tou změnou, že pacienti, kteří mají RAS-wt + BRAF V600E-mut by v 2. linii měli, stejně jako výše, dostávat enkorafenib s cetuximabem.

„Mnohem komplexnější je však situace ve 3. a vyšších liniích,“ připomněl MUDr. Batko. „Pacienti s MSI/dMMR se ke svému druhému dubletu v závislosti na mutačním stavu RAS a BRAF dostávají až ve 3. linii, resp. až ve 4. linii, pokud mají mutaci BRAF V600E, a tím pádem užívali ještě enkorafenib s cetuximabem. Pro pacienty s MSI/dMMR a s BRAF-wt je pro 4. linii k dispozici trifluridin/tipiracil.“ Navíc je nově dostupný také inhibitor VEGFR fruchintinib, který je v zásadě indikován u pacientů předlčených standardní léčbou plus trifluridinem/tipiracilem nebo regorafenibem. „Takže z někdejších tří linií léčby jich pro pacienty s MSI/dMMR máme rázem k dispozici pět až šest, vč. možnosti rechallenge anti-EGFR, která také prokázala svůj efekt,“ konstatoval MUDr. Batko.

Pro pacienty s nádory MSS/pMMR bez mutace BRAF i KRAS^{G12C} je ve 3. linii volbou trifluridin/tipiracil (FTD/TPI). Poté jsou stále kandidáty na léčbu fruchintinibem a dále, pokud jsou RAS-wt i BRAF-wt, mohou profitovat z rechallenge anti-EGFR.

Pokud mají mutaci BRAF V600, a tudíž po prvním dubletu užívali enkorafenib s cetuximabem, dostávají ve 3. linii svůj druhý dublet a FTD/TPI je pro ně lékem volby až ve 4. linii – a poté fruchintinib. „U 2–3 % pacientů, kteří jsou nositeli mutace KRAS^{G12C}, může být sekvence zahrnující i specifickou léčbu, předmětem diskuze, osobně ale zastávám názor, že i pro ně je trifluridin/tipiracil standardní volbou 3. linie – pak je možno zažádat u zdravotní pojišťovny o úhradu cílené léčby proti KRAS^{G12C} a po ní indikovat v další linii fruchintinib,“ přidal MUDr. Batko osobní pohled na danou problematiku a pokračoval: „U HER2-pozitivních nádorů, kterých je asi 5 %, guidelines Evropské společnosti klinické onkologie ESMO uvádějí anti-HER2 léčbu ve 3. linii, ale trifluridin/tipiracil v kombinaci s bevacizumabem je podle mne v dané linii také v pořádku, pokud má pacient naději na pokračování léčby ve vyšších liniích.“

Nový standard 3. linie léčby těžce předlčených pacientů s mCRC spočívající v přidání bevacizumabu k FTD/TPI stanovila randomizovaná klinická studie fáze III SUNLIGHT [1]. „Koncept spočívá de facto v prodloužení antiangiogenní blokády z předchozích linií,“ uvedl MUDr. Batko. Kombinace trifluridinu/tipiracilu s bevacizumabem prodloužila oproti FTD/TPI samotnému ve 3. linii medián doby celkového přežití (overall survival – OS) na 10,8 vs. 7,5 měsíce, z léčby profitovali pacienti napříč všemi podskupinami bez ohledu na demografii či charakteristiky nádoru. Míra dosažení 6měsíčního OS činila 77 vs. 61 % a 12měsíčního OS 43 vs. 30 %.

Z ASCO GI 2024 – aktuální data přežití pacientů s mCRC léčených trifluridinem/tipiracilem v ČR

MUDr. Peter Grell, Ph.D., z Kliniky komplexní onkologické péče Masarykova

onkologického ústavu, Brno, prezentoval v dalším průběhu symposia data rozšiřující poznání o účinnosti FTD/TPI v reálné klinické praxi, o jejichž prezentaci na mezinárodním fóru se zasloužili i tuzemští onkologové.

Jak připomněl MUDr. Grell, indikace FTD/TPI v léčbě refrakterního mCRC v ČR vycházela z pivotní randomizované studie RECOURSE [2], v níž uvedený lék v monoterapii oproti placebu prodloužil v 3. linii léčby medián OS na 7,1 vs. 5,3 měsíce, což znamenalo signifikantní snížení míry relativního rizika úmrtí o 32 %. Statisticky významně, i když v absolutních číslech jen o málo, došlo i k prodloužení přežití bez progresse onemocnění (progression-free survival – PFS) – medián 2 vs. 1,7 měsíce.

„Rozhodli jsme se ve spolupráci s VFN v Praze, Fakultní Thomayerovou nemocnicí, Praha, a s FN Hradec Králové detailněji analyzovat výsledky léčby trifluridinem/tipiracilem ve 3. linii u 160 českých pacientů s mCRC. Při tom jsme zjistili, že reálná tuzemská data jsou o něco lepší, než tomu bylo v uvedené pivotní studii – medián OS 10,2 měsíce a medián PFS 3,3 měsíce,“ uvedl MUDr. Grell.

Dále se věnoval loňské publikaci nizozemských autorů [3], jejímž cílem bylo identifikovat vliv jednotlivých typů mutací KRAS na přežití pacientů léčených FTD/TPI. Pacienti s mutací KRAS^{G12V} v ní zaznamenali nejdelší přežití, zhruba 15 měsíců, naopak s KRAS^{G12S} nejkratší, kolem 9 měsíců. Autoři poté analyzovali data ze studie RECOURSE a vyšlo jim, že pacienti s mCRC s mutací KRAS^{G12V} nemají žádný prospěch z léčby trifluridinem/tipiracilem, naopak že z ní profitují pacienti bez mutace KRAS^{G12V} nebo s KRAS-wt a že úplně největší prospěch z ní mají nemocní s mutací KRAS^{G13}.

„Po této publikaci se začalo mezi onkology diskutovat, zda vůbec pacientům s mutací KRAS^{G12V} dávat trifluridin/tipiracil. Protože jsme ve své klinické praxi sami měli několik pacientů s mutací KRAS^{G12C}, kteří z léčby FTD/TPI profitovali a dosahovali poměrně dlouhého přežití, rozhodli jsme se ve spolupráci s FN Motol provést vlastní analýzu 402 tuzemských pacientů,“ uvedl MUDr. Grell.

V celé analyzované populaci dosáhl medián PFS 3,5 měsíce a OS 9,3 mě-

síce. Poté byla data pacientů rozdělena podle přítomnosti mutací RAS – 45,8 % jich bylo bez mutace a 54,2 % s mutací. Mezi nimi byla nejčastější mutace KRAS^{G12V} (29,1 %), mutace KRAS^{G13} byla poměrně vzácná (4,7 %). „Křivky přežití nám vyšly poněkud jinak, než tomu bylo v již zmíněné nizozemské publikaci. Pacienti s RAS-wt měli při léčbě FTD/TPI OS 9,1 měsíce, s mutací KRAS^{G12V} také 9,1 měsíce, s mutací KRAS^{G13} měli naopak nejhorší výsledek OS 5,6 měsíce a s jinými mutacemi RAS 10,6 měsíce,“ uvedl MUDr. Grell.

Společně s MUDr. Batkem a ostatními spolupracovníky analyzovali i vliv jednotlivých variant mutací KRAS na OS při léčbě FTD/TPI. Jednalo se sice o malý soubor, nicméně v něm vyšlo, že OS pacientů s mutacemi KRAS^{G12A} činilo 7,6 měsíce, KRAS^{G12C} 6 měsíců, KRAS^{G12D} 9 měsíců, KRAS^{G12S} 16,1 měsíce a KRAS^{G12V} 10,5 měsíce. Výsledky publikovali letos v lednu během kongresu ASCO GI ve formě posteru.

MUDr. Grell závěrem uvedl, že existují i další práce ukazující, že mutace KRAS^{G12V} není sama o sobě prediktorem neefektivity trifluridinu/tipiracilu. V jedné z publikací [4] se OS u pacientů léčených FTD/TPI podle rozšířené analýzy mutací RAS významně nelišilo, i když byl pozorován trend k lepšímu mediánu přežití u pacientů bez mutace (9 měsíců) ve srovnání s celou léčenou populací (7 měsíců).

Ani subanalýza ze studie SUNLIGHT [5] neukázala, že by klinické výsledky FTD/TPI jak v monoterapii, tak v kombinaci s bevacizumabem závisely na mutačním stavu KRAS. Na základě toho ani guidelines ESMO nedoporučují, jak bude ještě probráno podrobněji dále v kazuistice, aby varianty mutací KRAS sloužily pro stratifikaci pacientů při zařazení na léčbu.

Od studie SUNLIGHT ke klinické praxi

Tomu, jak si léčba FTD/TPI v kombinaci s bevacizumabem stojí nejen ve studii SUNLIGHT, ale také v reálné klinické praxi, se ve svém vystoupení věnoval doc. MUDr. Michal Vočka, Ph.D., přednosta Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. „Jedním ze zásadních aspektů ve vyšších liniích terapie metastatického

onemocnění je nejen prodloužení života, ale také zachování jeho kvality. Jak víme z výsledků studie SUNLIGHT, bezpečnostní profil kombinované léčby FTD/TPI s bevacizumabem byl konzistentní s profilem toxicity jednotlivých léků. Podávání této kombinace bylo provázeno celkem předvídatelnými nežádoucími účinky – jedním z nich je neutropenie, kterou na sobě pacienti většinou nepoznají, a druhým hypertenze, která je způsobena podáním bevacizumabu a objevuje se spíše u jedinců s již rozkolísaným krevním tlakem,“ zrekapituloval doc. Vočka s tím, že doba do zhoršení výkonnostního stavu pacienta (PS \geq 2) byla jednoznačně delší ve skupině léčené FTD/TPI s bevacizumabem – 9,3 vs. 6,3 měsíce, poměr rizika (hazard ratio – HR) 0,54. V rámci *post hoc* analýzy studie SUNLIGHT [6] pak bylo mj. hodnoceno, zda je vznik závažné neutropenie (grade 3+) prognostickým faktorem. Potvrdilo se, že ano, neboť pacienti léčení FTD/TPI s bevacizumabem, u kterých došlo po první aplikaci k rozvoji neutropenie minimálně 3. stupně, měli statisticky významně delší OS oproti těm, u kterých se neutropenie nerozvinula vůbec nebo byla jen mírná (grade 1–2), konkrétně 14,9 vs. 8,3 měsíce (HR 0,37; $p < 0,0001$). Podobně tomu bylo i v případě hodnocení PFS (7,8 vs. 3,8 měsíce).

Jak připomněl doc. Vočka, na základě výsledků studie SUNLIGHT byla kombinace FTD/TPI s bevacizumabem v červnu 2023 schválena Evropskou lékovou agenturou pro pacienty, kteří podstoupili dva předchozí režimy protinádorové léčby, tedy ve 3. linii a příp. v dalších liniích léčby metastatického kolorektálního karcinomu, a v listopadu téhož roku se dostala do guidelines ESMO, letos v březnu pak do Modré knihy České onkologické společnosti ČLS JEP. Doporučena je přítom pro všechny pacienty bez ohledu na molekulární charakteristiku nádoru (vyjma HER2-pozitivních), a to s nejvyšším stupněm doporučení IA.

„Pokud bychom se podívali na data z reálné praxe, tedy mimo studii SUNLIGHT, k dispozici máme osm studií z různých koutů světa, které ukazují medián OS v rozmezí 11–17 měsíců a medián času do progresse 4–5 měsíců,“ uvedl doc. Vočka a upozornil podrobněji na studie, které se věnovaly zejména evropské populaci.

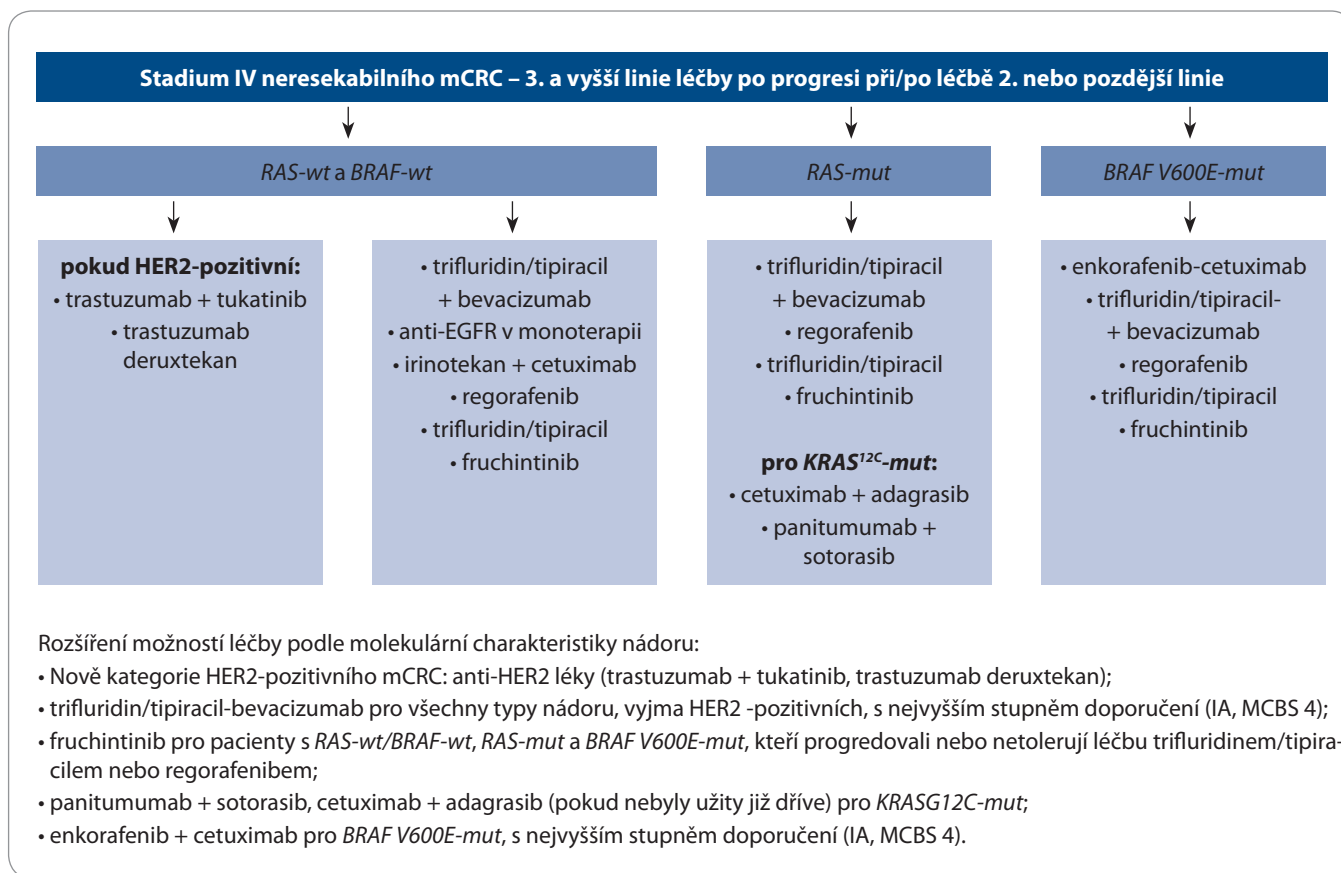


Schéma 1. Doporučení ESMO (2024) – 3. a vyšší linie léčby mCRC. Presentace doc.Kisse a MUDr. Grella, upraveno podle [16].
ESMO – Evropská společnost pro klinickou onkologii, MCBS – skóre pro hodnocení přínosu léčby, mut – mutovaný, wt – wild type

Doc. Vočka prezentoval údaje z italského registru [7] zahrnujícího 198 pacientů na kombinované terapii v kombinaci FTD/TPI s bevacizumabem (bez kontrolního ramene), kde bylo dosaženo mediánu PFS 4,5 měsíce a mediánu OS 11,8 měsíce. „Multivariační analýza potvrdila, že neutropenie je dobrým stratifikačním faktorem – její přítomnost vedla ke zhruba dvojnásobnému prodloužení času do progresu i OS, to znamená 6,3 vs. 3,7 měsíce, resp. 13,6 vs. 6,1 měsíce,“ upřesnil doc. Vočka.

Upozornil ještě na výsledky rakouské „real-world“ studie [8], do níž bylo zařazeno 122 pacientů léčených FTD/TPI s bevacizumabem oproti 201 pacientům na monoterapii FTD/TPI. Hodnoceno bylo pouze PFS, které dosáhlo 4,1 vs. 2,8 měsíce ($p = 0,003$) ve prospěch kombinované léčby. Zajímavostí bylo, že u přibližně dvojnásobného podílu pacientů, kteří dostávali FTD/TPI s bevacizumabem, bylo dosaženo kontroly onemocnění (50 vs. 23 %) a dlouhodobé

odpovědi (29 vs. 15 %) definované jako odpověď trvající alespoň 6 měsíců.

Závěrem svého sdělení doc. Vočka shrnul, že bezpečnostní profil kombinované terapie FTD/TPI s bevacizumabem je známý, přičemž hlavním nežádoucím účinkem je neutropenie, která je zároveň prognostickým faktorem. „Pacienti většinou neutropenii tolerují velmi dobře, důležité přitom je, že nepřibývá febrilních neutropenií, tedy komplikace, které se obáváme,“ uzavřel s tím, že data z reálné praxe potvrzují dobrou účinnost i toleranci kombinace FTD/TPI s bevacizumabem.

Jak se tedy změnil management mCRC za posledních 7 let?

Obsah symposia závěrem shrnul – a také vsadil do širších souvislostí – doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., přednosta Kliniky komplexní onkologické péče Masarykova onkologického ústavu, Brno.

„Pokrok ve farmakoterapii mCRC je za poslední roky obrovský a pacienti profitují

z nárůstu možností léčebných linií. Jestliže v roce 2017 byl medián přežití pacientů léčených ve IV. klinickém stadiu 30 měsíců, dnes je to 36 měsíců – a pokud budeme brát tu prognosticky úplně nejpříznivější skupinu, to znamená s onemocněním v levém tračníku s *BRAF-wt*, tak i více než 40 měsíců,“ konstatoval doc. Kiss.

Informoval dále o prospektivní studii z reálné klinické praxe PRO-METCO [9] zkoumající kontinuitu léčebné péče u pacientů s mCRC po progresu na 2. linii léčby. Probíhala v letech 2019–2023 a bylo do ní zařazeno 738 pacientů z 18 zemí bez ohledu na užívanou léčbu.

Podle očekávání se medián PFS významně snížil při porovnání 1. linie (9,23 měsíce) se 7. linií léčby (1,41 měsíce). Ve 3.–6. linii byl však podobný a pohyboval se v rozmezí 2,27–2,66 měsíce. Medián OS od stanovení diagnózy mCRC byl 36,4 měsíce.

Lepší prognóza není podle sdělení doc. Kisse výsledkem pouze far-

makoterapie – podílejí se na ní také lepší diagnostika, inovativní chirurgické metody směřující stále více k miniinvazivitě, radiologické intervenční metody i radioterapie jako taková. „To vše společně má za výsledek vyšší efektivitu léčby a je to pádný důvod k tomu, aby všichni pacienti s mCRC byli prezentováni na mezioborové indikační komisi,“ zdůraznil doc. Kiss.

Aktuální možnosti léčby mCRC reflektují i doporučené postupy ESMO z letošního roku – doc. Kiss upozornil na nejdůležitější novinky, které obsahují.

1. linie léčby mCRC:

- molekulární charakteristika nádoru – personifikace léčby;

- zavedení a používání skóre pro hodnocení přínosu léčby (magnitude of clinical benefit scale – MCBS) a klinickou využitelnost molekulárních cílů (ESMO scale for clinical actionability of molecular targets – ESCAT);

- použití monoklonálních protilátek (anti-EGFR, anti-VEGF) podle lokalizace nádoru a mutačního stavu RAS a BRAF;
- imunoterapie (inhibitory PD-1/PDL-1) pro MSI-high/dMMR – pembrolizumab.

2. linie léčby mCRC:

- možnosti léčby podle molekulární charakteristiky nádoru;
- pro pacienty s BRAF V600E-mut – enkorafenib + cetuximab;

- pro pacienty MSI-high/dMMR – ipilimumab a nivolumab;
 - specifikace léčby pro anti-EGFR naivní RAS-wt podle lokalizace nádoru.
3. linie léčby mCRC (schéma 1).

Trifluridin/tipiracil je aktuálním standardem léčby mCRC ve 3. linii pro většinu pacientů.

Medián OS při léčbě trifluridinem/tipiracilem s bevacizumabem činí 10,8 vs. 7,5 měsíce, to představuje 39% snížení rizika úmrtí ($p < 0,001$). Medián PFS při léčbě trifluridinem/tipiracilem s bevacizumabem dosahuje 5,6 vs. 2,4 měsíce, to představuje snížení rizika progresse onemocnění nebo smrti o 56 % ($p < 0,001$) [10].

KAZUISTIKA

Dlouhodobá kontrola onemocnění u pacienta s KRAS^{G12D} mutovaným mCRC léčeným FTD/TPI

S případem pacienta s generalizovaným kolorektálním karcinomem a prokázanou mutací genu KRAS^{G12D}, jenž dosáhl dlouhodobé stabilizace onemocnění na paliativní léčbě trifluridinem/tipiracilem (FTD/TPI), seznámil přítomné MUDr. Ondřej Kubeček, Ph.D., z Kliniky onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové.

Konkrétně se jednalo o 56letého muže s asymptomatickým tumorem sigmoidea, který mu byl diagnostikován v rámci screeningu. Jeho otec měl karcinom prostaty, jinak byla rodinná anamnéza negativní. Pacient se léčil s arteriální hypertenzí, ischemickou chorobou dolních končetin a hyperlipidemií. V minulosti byl intenzivním kuřákem, který po dobu 15 let konzumoval 50 cigaret denně, aktuálně nekouřil. Jeho výkonnostní stav byl výborný (ECOG PS 0), index BMI poukazyval na obezitu.

„Při screeningové kolonoskopii byl zjištěn obrovský bizarní polyp sigmoidu. Histologicky šlo o středně až více diferencovaný adenokarcinom s mucinózními rysy, s lymfangioinvasí, MMR proficientní, přičemž byla prokázána mutace genu KRAS^{G12D},“ upřesnil MUDr. Kubeček s tím, že stagingové CT vyšetření odhalilo mnohočetné ložiskové postižení obou plic a mediastinální a hilovou lymfadenopatii, jednalo se tedy o stadium IVB. Na spádovém chirurgickém oddělení v oblastní nemocnici pacient podstoupil konvertovanou resekci primárního tumoru, patologické stadium odpovídalo pT2 pN2a(5+/26). „Paliativní systémovou léčbu jsme zahájili již na našem pracovišti. Jelikož v té době nebyla dostupná žádná klinická studie, do níž bychom mohli pacienta zařadit, přistoupili jsme k použití standardního schématu – to znamená kombinace bevacizumabu s mFOLFOX6. Pacient léčbu toleroval velmi dobře, po šesti cyklech bylo dosaženo stabilizace onemocnění, a vzhledem k tomu, že neměl projevy periferní neuropatie, pokračovali jsme ve stejném režimu dalších šest týdnů,“ komentoval MUDr. Kubeček a dodal, že po dvanácti cyklech však došlo k progresi v plicích. Následně byla nasazena opět antiangiogenní terapie, tentokrát afliberceptem v kombinaci s FOLFIRI. Po šesti cyklech bylo dosaženo stabilizace onemocnění, s ohledem na výskyt průjmů a horší toleranci léčby byl vysazen irinotekan. „Poměrně dlouhou dobu bylo onemocnění pod kontrolou, nicméně po 24 cyklech bylo znovu detekováno metastatické postižení plic,“ upozornil MUDr. Kubeček.

Ve 3. linii byla proto indikována léčba FTD/TPI ve standardní dávce, a to pouze v monoterapii, protože tehdy ještě nebyly dostupné výsledky studie SUNLIGHT. Pacient podávání FTD/TPI snášel velmi dobře, měl pouze lehkou nauzeu a neutropenii grade 2. „V průběhu jedenáctého cyklu jsme ho ale museli hospitalizovat z důvodu těžší hematologické toxicity – objevila se u něj totiž neutropenie grade 4, anemie a trombocytopenie, obě grade 2,“ poznamenal MUDr. Kubeček s tím, že navíc došlo k rozvoji akutní biliární pankreatitidy. „Trombocytopenie pravděpodobně spíše souvisela s rozvojem sepse než se samotnou terapií FTD/TPI, nicméně vzhledem k uvedeným komplikacím jsme další cyklus o 3 týdny odložili a pokračovali v redukované dávce o jeden stupeň. Pacient léčbu nadále toleroval velmi dobře a progredoval na ní až po celkem 29 cyklech, tedy 33 měsících,“ shrnul a dodal, že od stanovení diagnózy metastatického kolorektálního karcinomu až do progresse na 3. linii léčby FTD/TPI uběhlo 4,5 roku.

Pozitivní prognostické faktory

„Logicky se nabízí otázka, co ovlivnilo toto poměrně dlouhodobé přežití bez progresu,“ zamyslel se MUDr. Kubeček. Jako nejpravděpodobnější vysvětlení se nabízí přítomnost pozitivních prognostických faktorů pro léčbu FTD/TPI. Už retrospektivní analýza registrační studie RECOURSE [11], ukázala, že jedinci v dobré prognostické skupině, tj. s méně než třemi postiženými orgány a minimálně po 18 měsících od diagnózy metastatického onemocnění, dosáhli statisticky signifikantně delšího OS než pacienti v negativní prognostické skupině, konkrétně 9,3 oproti 5,3 měsíce (HR 0,46; $p < 0,0001$). Obdobně statisticky významný rozdíl byl zaznamenán v rameni s placebem. Ze španělské retrospektivní studie ROS [12], kde byla léčba FTD/TPI podávána v ≥ 3 . linii u jedinců s mCRC, zase vyplynulo, že mezi faktory, které nezávisle pozitivně ovlivňovaly prognózu, patřilo metastatické postižení maximálně dvou orgánů, absence jaterních metastáz, redukce dávky léků z důvodu toxicity, ALP < 300 IU/l a poměr mezi neutrofilů a lymfocytů < 5 . „Shodou okolností všechny tyto prognostické faktory vyšly u našeho pacienta pozitivní,“ komentoval MUDr. Kubeček.

Vliv mutace KRAS^{G12} na prognózu a účinnost léčby

Ve svém vystoupení se také zamýšlel nad tím, jaký vliv na prognózu pacienta měla mutace genu KRAS^{G12D}. Ta je mezi mutacemi genu RAS u kolorektálního karcinomu vůbec nejčastější, vyskytuje se u 13–16 % jedinců, častěji u pravostranných nádorů, bývá spojována s imunosupresivním nádorovým mikroprostředím (pacienti hůře reagují na imunoterapii) a s lepší prognózou ve srovnání s ostatními mutacemi G12 [13]. Jak prokázala analýza „real-world“ studie, konkrétně se jednalo o americký registr pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem [14], z prognostického hlediska jsou na tom nejhůře jedinci s mutací KRAS^{G12C}, nejlépe pak s nemutovaným genem KRAS i BRAF.

Dalším neméně důležitým aspektem je, zda může mutace KRAS^{G12} sloužit jako prediktor účinnosti léčby FTD/TPI. Z multivariační analýzy tří klinických randomizovaných studií RECOURSE, TERRA a J003 vyplynulo, že benefit OS i doby PFS na léčbě FTD/TPI měli pacienti bez ohledu na přítomnost mutace KRAS^{G12} [15]. Jak již v průběhu symposia zaznělo dříve, díky subanalýze studie SUNLIGHT bylo potvrzeno, že mutace KRAS^{G12} neměla vliv na benefit z kombinované léčby FTD/TPI s bevacizumabem [5]. „Nebyl tedy prokázán prognostický vliv mutace KRAS^{G12}. Nicméně je dobré připomenout, že jednotlivé mutace – jak G12C, tak G12D, které se prognosticky liší, byly hodnoceny jako jeden celek,“ podotknul MUDr. Kubeček.

Závěrem své přednášky shrnul, že léčba FTD/TPI, ať již v monoterapii, nebo v kombinaci s bevacizumabem, je účinná bez ohledu na přítomnost mutace genu RAS. „Zdá se ovšem, že konkrétní mutace tohoto genu prognostický vliv přece jenom mají. Část pacientů přitom může dosáhnout dlouhodobé kontroly onemocnění ve 3. linii léčby, jak demonstrovala naše kazuistika, což patrně závisí na přítomnosti zmíněných prognostických faktorů,“ uzavřel MUDr. Kubeček.

Literatura

1. Taberero J, Prager GW, Fakih M et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line treatment of refractory metastatic colorectal cancer: The phase 3 randomized SUNLIGHT study. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.4
2. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. [online]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1414325>.
3. van der Haar J, Ma X, Ooft SN et al. Codon-specific KRAS mutations predict survival benefit of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. [online]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02240-8>.
4. Basso M, Signorelli C, Calegari MA et al. Efficacy of regorafenib and trifluridine/tipiracil according to extended RAS evaluation in advanced metastatic colorectal cancer patients: a multicenter retrospective analysis. *Target Oncol* 2024; 19(3): 371–382. doi: 10.1007/s11523-024-01050-3.
5. Taberero J, Taieb J, Fakih M et al. Impact of KRASG12 mutations on survival with trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with refractory metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial. [online]. Available from: [https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029\(24\)00713-0/fulltext](https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029(24)00713-0/fulltext).
6. Prager G. Neutropenia and efficacy outcomes in patients with refractory mCRC: A post-hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial. [online]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-gastrointestinal-cancers-congress-2024/neutropenia-and-efficacy-outcomes-in-patients-with-refractory-mcra-a-post-hoc-analysis-of-the-phase-iii-sunlight-trial>.
7. Trovato P. Trifluridine-tipiracil (FTD/TPI) plus bevacizumab (BV) in patients (pts) with pretreated metastatic colorectal cancer (mCRC): a real-life Italian multicenter experience. [online]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-gastrointestinal-cancers-congress-2024/trifluridine-tipiracil-ftd-tpi-plus-bevacizumab-bv-in-patients-pts-with-pretreated-metastatic-colorectal-cancer-mcra-a-real-life-italian-m>.
8. Seeber A. Real-world effectiveness and predictive biomarker analysis of TAS-102+bevacizumab vs. regorafenib vs. TAS-102 in metastatic colorectal cancer: A multicenter cohort study. [online]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/real-world-effectiveness-and-predictive-biomarker-analysis-of-tas-102-bevacizumab-vs.-regorafenib-vs.-tas-102-in-metastatic-colorectal-cancer-a-mu>
9. Koopman M, Pinto C, Bodoky B et al. Rationale and design of the PROMETCO study: a real-world, prospective, longitudinal cohort on the continuum of care of metastatic colorectal cancer from a clinical and patient perspective. *Future Oncol* 2022; 18(11): 1313–1320. doi: 10.2217/fon-2021-1333.
10. Prager GW, Taieb J, Fakih M et al. Trifluridine–tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. [online]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2214963>.
11. Taberero J, Argiles G, Sobrero AF et al. Effect of trifluridine/tipiracil in patients treated in RECOURSE by prognostic factors at baseline: an exploratory analysis. [online]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32817131/>.
12. García-Alfonso. Early clinical experience with trifluridine/tipiracil for refractory metastatic colorectal cancer: the ROS study. *Cancers (Basel)* 2021; 13(18): 4514. doi: 10.3390/cancers13184514.
13. Peeters M, Kafatos G, Tylor et al. Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomised controlled trials. [online]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804915004487>
14. Fakih M, Tu H, Hsu H et al. Real-world study of characteristics and treatment outcomes among patients with KRAS p. G12C-mutated or other KRAS mutated metastatic colorectal cancer. [online]. Available from: <https://academic.oup.com/oncolo/article/27/8/663/6574376>.
15. Yoshino Y, Van Cutsem E, Li J et al. Effect of KRAS codon 12 or 13 mutations on survival with trifluridine/tipiracil in pretreated metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *ESMO Open* 2022; 7(3): 100511. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100511.
16. ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline. [online]. Available from: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-colorectal-cancer-living-guideline>.

Redakce kongresového zpravodajství
Care Comm, s.r.o.

Lonsurf[®]
trifluridin/tipiracil

Moving forward

Otevírá nové obzory ve 3. linii mCRC

**CELKOVÉ PŘEŽITÍ
VÍCE NEŽ 10 MĚSÍCŮ¹**

Kombinace Lonsurf[®] s bevacizumabem dosahuje dosud nepřekonaných výsledků ve 3. linii léčby mCRC, mediánu OS 10,8 měsíce, kdy téměř polovina pacientů přežívá více než 12 měsíců.¹

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf[®]

SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracil hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracil hydrochloridum). **INDIKACE***: V kombinaci s bevacizumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC), kteří podstoupili dva předchozí režimy protinádorové EGFR látky**. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žláduky včetně adenokarcinomu gastroesofageálního junctce, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušování dávkování, opětovné zahájení léčby a snížení dávky viz Souhrn údajů o přípravku. Při použití přípravku Lonsurf v kombinaci s bevacizumabem k léčbě metastazujícího CRC je dávka bevacizumabu 5 mg/kg tělesné hmotnosti podávána jednou za 2 týdny**. **KONTRAINDIKACE***: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ***: Útlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita**: antiemetika, léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin**: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni 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 průrozu 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 (zidovudinu). **FERTILITA***: Pacientům, kteří si přejí počít dítě, se doporučuje, aby před zahájením léčby přípravkem Lonsurf vyhledali reprodukční poradenství ohledně kryokonzervace vajíček nebo spermií**. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ***: Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE***: Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: Velmi časté: Neutropenie, leukopenie, anemie,

trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava, stomatitida. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, infekce, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgezie, závratě, bolest hlavy, hypertenze, dušnost, bolest břicha, zácpa, ulcerace v ústech, orální poruchy, hyperbilirubinémie, vyrážka, artralgie, myalgie, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. Méně časté: Infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, kandidózní infekce, bakteriální infekce, neutropenická seps, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatémie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, periferní neuropatie, neurotoxita, parestezie, letargie, vertigo, angina pectoris, arytmie, palpitace, hypotenze, zrudnutí, plicní embolie, dysfonie, epistaxe, rinorea, kašel, gastrointestinální krvácení, ileus, kolitida, gastritida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, glositida, onemocnění zubu, říhání, flatulence, hepatotoxicita, syndrom palmárné-plantární erytrodysestezie, kopřivka, akné, hyperhidróza, porucha nehtů, bolest kostí, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, porucha mikce, hematurie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změn tělesné teploty, nepříjemné pocity v končetinách, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšení INR, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. **Vzácné****: Infekční enteritida, tinea pedis, septický šok, granulocytopenie, dna, hypernatremie, pocit pálení, dysestezie, hyperstezie, hypoestezie, synkopa, katarakta, suché oči, rozostřené vidění, diplopie, snížení zrakové ostrosti, ušní diskomfort, embolie, orofaryngeální bolest, pleurální výpotek, ascites, akutní pankreatitida, subileus, zápch z úst, buklální polyb, hemoragická enterokolitida, krvácení z dásní, ezofagitida, periodontální nemoc, proktalgie, refluxní gastritida, biliární dilatace, puchýř, erytém, hypersenzitivní reakce na světlo, olupování kůže, otok kloubů, neinfekční cystitida, leukocyturie, xeróza, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, prodloužení QT intervalu na EKG, pokles celkové hladiny proteinů. **Post-marketingové zkušnosti**: 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 uchování. **BALENÍ***: Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 07/2023. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, 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 monoterapii v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v kombinaci s bevacizumabem v indikaci kolorektální karcinom a není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://sukl.gov.cz>. Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

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

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

SERVIER
moved by you

Inovativní možnosti prevence a zachytu karcinomu plic

V Olomouci se ve dnech 18.–20. listopadu konal již 19. ročník České výroční konference o výzkumu nádorů (Czech Annual Cancer Research Meeting – CACR Meeting 2024) pořádané dříve pod názvem Dny diagnostické, prediktivní a experimentální onkologie. Potřetí po sobě byl jejím pořadatelem Národní ústav pro výzkum rakoviny (NÚVR).

Během tří dnů vyslechlo více než 350 účastníků na 60 přednášek v tematických sekcích Genetické a genomické biomarkery rakoviny, Protinádorové léky a terapie, Imunologie a imunoterapie rakoviny, Molekulární základy nádorových onemocnění: heterogenita nádorů a Včasná detekce a prevence rakoviny. V rámci posledně jmenované sekce byly prezentovány také informace týkající se inovativních metod prevence a časného zachytu karcinomu plic.

Co obrátilo vývoj incidence karcinomu plic v ČR?

Doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., ředitel Ústavu molekulární a translační medicíny LF UP, Olomouc, a lékařský ředitel NÚVR prezentoval výsledky české ekologické studie, která měla za cíl zhodnotit, zda a jak se v ČR promítají opatření pro snížení kouření tabáku do incidence karcinomu plic a mortality v důsledku tohoto onemocnění.

Do studie byla zahrnuta data z Národního onkologického registru získaná mezi lednem 2010 a prosincem 2022. V tomto období bylo v ČR ve vztahu ke kouření tabáku dosaženo několika důležitých milníků. Začal platit zákaz kouření v restauracích a ve veřejných prostorech (2017) a na trh byly uvedeny alternativní produkty užívání nikotinu, které nespálují tabák – elektronické cigarety (e-cigarety, kolem roku 2010) a zařízení pro nahřívání tabáku (2017).

Celková analýza obsáhla 85 693 případů karcinomu plic (56 116 mužů, 29 577 žen) z let 2010–2022. Data byla porovnáвана s celkovým počtem CT vyšetření plic (upraveným na pandemii covid-19), byla vztažena k celkovému počtu obyvatel ČR podle jednotlivých let a sumarizována podle věku a pohlaví.

Jak uvedl doc. Hajdúch, výsledky ukazují, že mezi lety 2016–2017 se v ČR „něco odehrálo“, co v české populaci mladší 70 let obrátilo až dosud narůstající trend incidence karcinomu plic a nasměrovalo jej na sestupnou trajektorii. *„Bod obratu nastal kolem roku 2016/2017. Pozorovaná incidence karcinomu plic u mužů i žen mladších 70 let od té doby významně a trvale klesá ve srovnání s očekávanou incidencí. Může to naznačovat potenciálně příznivý dopad, který mělo na dospělé kuřáky uvedení alternativ užívání tabáku, resp. nikotinu na trh – v této fázi nejspíše e-cigaret, protože nahřívání tabákem tou dobou teprve do prodeje přicházelo a jeho efekt by se v tak krátké době pravděpodobně neprojevil,”* uvedl doc. Hajdúch. Pro úplnost dodejme, že v populaci starší 70 let stejně příznivá změna trendu pozorována nebyla.

Data bude třeba dále sledovat a analyzovat v delších časových řadách, aby bylo možné lépe eliminovat vliv pandemie covid-19 a pozorovat, jak se projeví účinky dalších intervencí. Podle dat Státního zdravotního ústavu např. po zákazu kouření v restauracích a ve veřejných prostorech klesl mezi lety 2016 a 2022 počet kuřáků cigaret (deníků i příležitostných) o 4,2 procentního bodu. Z dat pokladních systémů pro obchody, restaurace a služby je zase v uvedeném časovém období patrný růst prodeje alternativních produktů, tedy e-cigaret a nahřívání tabáku, na úkor cigaret.

Cíl: snížit škody spojené s kouřením

Pokud se na postupném snižování incidence karcinomu plic v ČR podílí, jak naznačila výše uvedená studie, uplatňování konceptu snižování rizika (přesněji škod) při užívání tabáku, tedy „toba-

cco harm reduction“, zasluhuje si tento termín podrobnějšího vysvětlení. Toho se v programu CACR Meeting 2024 ujal prof. David Khayat, PhD., emeritní přednostka onkologické kliniky Pitié-Salpêtrière v Paříži a někdejší prezident francouzského Národního onkologického ústavu.

Úvodem zdůraznil, že podle údajů světové zdravotnické organizace (WHO) v roce 2022 zemřelo v celém světě 56,9 milionu osob, z toho 40,5 milionu (71 %) v důsledku nepřenosných onemocnění, na čemž se 9,6 mil. úmrtí podílely zhoubné nádory. Vedoucí příčinou jejich vzniku je kouření tabáku – na tom se za posledních 30 let nic nezměnilo.

Prof. Khayat na základě dat Institutu pro metriky a hodnocení zdraví (Institute for Health Metrics and Evaluation) Washingtonské univerzity uvedl, že kouření je příčinou 59 % všech karcinomů plic, ale také 66 % karcinomů hrtanu, 38 % karcinomů jícnu, 36 % karcinomů hltnu a 26 % karcinomů močového měchýře.

Vznik většiny karcinomů souvisí s expozicí karcinogenům, která je závislá na dávce a délce trvání. Při hoření tabáku vzniká kouř, který obsahuje ultrajemné částice a více než 6 000 chemických látek, z nichž 93 vede americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) na seznamu škodlivých a potenciálně škodlivých látek. Většina z nich (téměř 80) jsou karcinogeny nebo potenciální karcinogeny.

Navzdory tomu, že prevalence kouření cigaret globálně v posledních 20 letech postupně klesá, vzhledem k růstu světové populace se počet aktivních kuřáků ustálil na 1 miliardě. Lze očekávat, že 80 milionů z těchto jedinců vyvine karcinom plic a 64 milionů jich kvůli němu zemře.

I když prof. Khayat sám sebe označil za striktního odpůrce kouření, nevidí

cestu ke zlepšení v jeho absolutním zá-
kazu. „Žádný model vnučeného cho-
vání v minulosti nefungoval,“ uvedl s od-
kazem např. na prohibici alkoholu v USA
ve 20.–30. letech minulého století. Účin-
nější cestou je podle něj snižování ex-
pozice karcinogenům obsaženým v ta-
bákovém kouří nahrazením cigaret
inovativními, vědecky studovanými bez-
dýmnými alternativami užívání niko-
tinu pro dospělé kuřáky, kteří z jakého-
koli důvodu nemohou, nedokážou nebo
nechtějí přestat kouřit. „Jako lékaři tu ne-
jsme od toho, abychom je soudili, ale aby-
chom jim pomohli. Musíme přijmout fakt,
že jistá míra rizikového chování je člověku
vlastní, a měli bychom se zaměřit na mini-
malizaci škod, které lidé v jeho důsledku
mohou utrpět, nikoli na změnu jejich cho-
vání,“ konstatoval prof. Khayat. Na tom je
založen princip „harm reduction“, který
se již běžně uplatňuje v řadě oblastí –
např. před následky nepřiměřeně rychlé
jízdy řidiče chrání bezpečnostní pásy
a airbagy. Bývalá britská premiérka Mar-
garet Thatcherová zase zavedla pro už-
ivatele injekčních drog program výměny
použitých stříkaček a jehel, aby je ochrá-
nila před přenosem virových hepatitid či
HIV/AIDS.

Nikotin není karcinogen – škodliviny jsou v kouří

„Nikotin je jednou z látek obsažených v ta-
bákovém dýmu. Je návykový a působí
vznik závislosti na cigaretách, sám o sobě
ale není příčinou onemocnění spojených
s kouřením,“ připomněl prof. Khayat
a dodal: „Ačkoli se to řada lékařů v USA,
a nejen tam, stále mylně domnívá, niko-
tin není karcinogen. Kdyby tomu tak bylo,
nemohl by být celá dlouhá léta lékaři bez-
pečně předepisován pacientům v podobě
nikotinová substituční terapie při odvy-
kání kouření.“

Inovativní bezdýmné produkty s obsa-
hem nikotinu mají jedno společné – ni-
kotin, po kterém kuřák baží, uvolňují ji-
nými procesy, než je hoření. Disponují
nezávisle potvrzenými daty o snížení
míry relativního rizika cca o 95 % a více
oproti cigaretám. Prof. Khayat se zmínil
o třech skupinách těchto inovativních
produktů.

1. Pasterizovaný a ultračistěný orální
tabák snus (v Evropě dostupný jen ve

Skandinávii), kterému americký FDA
udělil status tabákového výrobku
s modifikovaným rizikem se sniže-
nou mírou expozice, jenž je vhodný
k podpoře ochrany veřejného zdraví
a má potenciál prospět zdraví popu-
lace jako celku. Ve Švédsku díky široké
oblíbenosti snusu klesla prevalence kuřáků
v populaci pod 5 % (cíl, kterého se
země EU zavázala dosáhnout do roku
2040 – jen pro srovnání, v ČR je ak-
tuálně 24,4 % kuřáků) a země je mezi
evropskými státy dlouhodobě na nej-
nižší příčce v incidenci karcinomu plic
u mužů i onemocnění obecně spoje-
ných s kouřením. Podobné snusu jsou
v Evropě nikotinové sáčky, které ale
neobsahují tabák.

2. E-cigarety, které odpařují tekutinu s ob-
sahem nikotinu (nebo bez něj). Vedle
snížení relativního rizika u nich byl pro-
kázán i účinek při odvykání kouření
a přechodu k trvalé abstinenci, což bylo
opakovaně konstatováno i v průběhu
letošního výročního vědeckého zase-
dání Americké společnosti klinické on-
kologie (ASCO). Proto jsou v některých
zemích, např. v Anglii, e-cigarety využí-
vány jako pomůcka pro zanechání kou-
ření. Jak ale připomněl prof. Khayat,
dořešit je třeba správnou a účinnou re-
gulací těchto výrobků. Na jedné straně
umožnit jejich širokou dostupnost do-
spělým kuřákům v zájmu redukce ri-
zika, na druhé straně zabránit tomu,
aby se e-cigarety staly vstupní branou
k závislosti na nikotinu pro děti a mla-
distvé. „Tedy zejména omezit dovoz lev-
ných jednorázových cigaret s cukro-
vinkovými a nápojovými příchuťmi,
které jsou pro děti atraktivní,“ zdůraz-
nil prof. Khayat. Upřednostňovány by
podle něj měly být také tzv. uzavřené
systémy, které mají již od výrobce před-
plněné cartridge s garantovaným slo-
žením, vč. obsahu nikotinu. Otevřené
systémy, jejichž náplň si každý uživatel
může doplňovat a míchat podle svého,
nejsou úplně bezpečné. Ukázaly to pří-
pady úmrtí a těžkého postižení plic
v USA poté, kdy si uživatelé do e-ciga-
ret míchali konopné olejové báze, pro
zvýšení účinku ještě s přidáním acetátu
vitaminu E.

3. Zařízení využívající tabák, který se
však nespaluje, pouze nahřívá při tep-

lotě do 350 °C, při níž se produkuje
o 90–98 % méně škodlivin než při tep-
lotách hoření nad 400 °C (validováno
americkým úřadem FDA a dalšími ne-
závislými institucemi). Také tento vý-
robek získal, stejně jako orální tabák
snus, od FDA statut tabákového vý-
robku se sníženou mírou rizika, který
má potenciál prospět zdraví populace
jako celku.

Závěrem prof. Khayat zrekapituloval,
že kouření tabáku je závažným problé-
mem veřejného zdraví a hlavní příčinou
onkologických onemocnění. Zdaleka
nejlepší volbou je zcela přestat kouřit
a neužívat ani jiné formy tabáku, resp.
nikotinu. Většina kuřáků toho však není
schopna. „Potřebujeme proto nová, vě-
decky studovaná řešení, která pomohou
lidem přestat kouřit a zároveň sníží rizika
spojená s užíváním tabáku, resp. nikotinu
pro ty, kteří přestat kouřit nemohou. Výsle-
dek bude v každém případě pozitivní – sní-
žení míry kouření cigaret v populaci,“ uza-
věřel prof. Khayat.

Kondenzát z dechu jako zdroj biomarkerů plicních onemocnění

Zhoubné nádory průdušnice, průdu-
šek a plic jsou mezi onkologickými one-
mocněními v ČR vedoucí příčinou úmrtí.
Obvykle jsou diagnostikovány pozdě,
pouze u 15–20 % pacientů ve stadiu I a II,
kdy lze nádor zcela vyléčit.

Proto byl v roce 2022 v ČR zaveden
populační pilotní program včasného
záchytu karcinomu plic. Je součástí ev-
ropského screeningového programu
SOLACE (Strengthening the scree-
ning of lung cancer in Europe), který
má za cíl optimalizovat zavádění efek-
tivních metod screeningu karcinomu
plic v rámci členských států EU. Probí-
hající národní program je zaměřen na
muže a ženy ve věku 55–74 let s kuřá-
ckou anamnézou (současní nebo bý-
valí kuřáci s historií 20 a více krabič-
koroků), kteří jsou praktickými lékaři
odesíláni ke screeningu s využitím ní-
zkodávkové CT. Nalezení nových, neinva-
zivních a cenově efektivních metod pro
včasnou detekci plicních onemocnění –
nejen karcinomu plic, ale také astmatu,
chronické obstrukční plicní nemoci

(CHOPN), cystické fibrózy a různých poškození plic – by bylo nepochybně velmi přínosné.

Mgr. Jana Václavková z Laboratoře experimentální medicíny Ústavu molekulární a translační medicíny LF UP, Olomouc, představila dosavadní výsledky výzkumu možností odběru kondenzátu vydechaného vzduchu a jeho následné proteomické analýzy na bázi hmotnostní spektrometrie. „Jedná se o levnou a neinvazivní metodu k získání

vzorků z dýchacích cest. Kondenzát vydechaného vzduchu je bohatým zdrojem biomarkerů, které mohou poskytnout cenné informace o respiračních a systémových onemocněních. Metoda by mohla v budoucnu nahradit nebo doplnit některé invazivní metody odběru vzorků a sloužit jako neinvazivní prostředek screeningu plicních onemocnění.“ uvedla Jana Václavková.

V první fázi výzkumu bylo identifikováno 72 potenciálních biomarkerů,

kteří mohou odlišit pacienty s karcinomem plic od pacientů s CHOPN a od zdravých jedinců. V současné době probíhá fáze validace na 462 vzorcích od 412 osob z 5 respiračních klinik a ambulancí. V plánu je provést evaluaci na třech tisícovkách vzorků získaných v rámci národního programu screeningu karcinomu plic.

Redakce kongresového zpravodajství
Care Comm, s.r.o.

ZENTIVA

**TRADICE, PODPORA
A SOUČÁST
ČESKÉ EKONOMIKY**

Určeno pro odbornou veřejnost
Zentiva, k.s., marketingové oddělení, U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10,
Česká republika, www.zentiva.cz
ID 663753/06/2024

ZENTIVA

Nové perspektivy léčby pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu

V Evropě ročně přibude více než milion nových případů karcinomů gastrointestinálního traktu, 146 000 z nich připadá na karcinom pankreatu. Bohužel, roční mortalita se u tohoto onemocnění prakticky rovná incidenci – a ta se bude v příštích letech stále zvyšovat...

Těmito slovy zahájil prof. Eric Van Cutsem z Katholieke Universiteit Leuven, Belgie, symposium pořádané s podporou společnosti Servier v rámci letošního zářijového kongresu Evropské společnosti klinické onkologie (ESMO).

Uvedl dále, že v roce 2022 bylo celosvětově hlášeno 510 992 nových případů karcinomu pankreatu a odhaduje se, že do roku 2040 incidence stoupne o bezmála 62 % – na 305 860 ročně. Pokud se neobjeví nové, účinnější možnosti léčby, mortalita související s karcinomem pankreatu za stejné období vzroste o 64 % na 299 258 úmrtí celosvětově ročně (obr. 1) [1].

„Úspěšnost klinických studií fáze III u karcinomu pankreatu je velmi nízká. Za posledních devět let jich selhalo 21. Pozitivní výsledky prokázaly pouze dvě studie s pegylovaným lipozomálním irinotekanem v 1. a 2. linii a jedna studie s olaparibem v udržovací léčbě,“ připomněl prof. Van Cutsem.

Pegylovaný lipozomální irinotekan mění klinickou praxi

Jak uvedl další přednášející prof. Gerald Prager z Medizinische Universität Wien, Rakousko, zatím nejučinnější možností léčby pro většinu pacientů s karcinomem pankreatu zůstává chemoterapie. „Více než 90 % pacientů má přítomnu mutaci KRAS, která je charakteristickým znakem karcinomu pankreatu,“ připomněl prof. Prager s tím, že u zbývajících malých částí pacientů bez této mutace stojí za to otestovat panel genů, protože je pravděpodobné, že se mezi nimi najde nějaká řídicí mutace (*NTRK*, *ROS1*, *ALK*, *RET*, *NRG1*, *BRAF*) nebo mikrosatelitová nestabilita, na něž by bylo možno zacílit léčbu.

Prof. Prager dále uvedl, že mutace KRAS zůstávala až dosud cílem, který nebylo možno léčbou ovlivnit. Aktuálně se i u karcinomu pankreatu studují ireverzibilní inhibitory proteinu KRASG12C sotorasib a adagrasib, dále třeba první lék

z kategorie multi-RAS inhibitorů či protilátky proti CD73, CD40 nebo klaudinu.

Jak ale zdůraznil prof. Prager, lékem, který mění klinickou praxi již dnes, je pegylovaný lipozomální irinotekan (nal-IRI), který ESMO zařadila do svých doporučení:

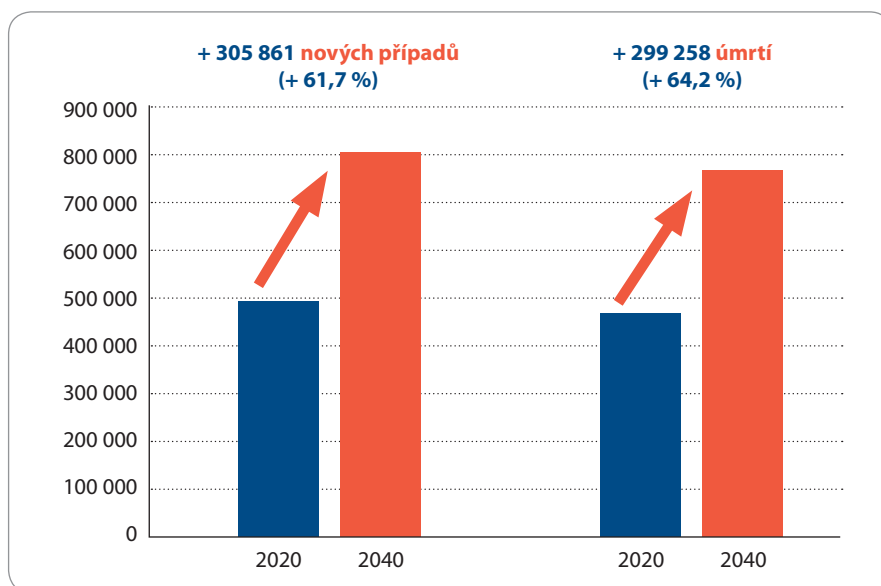
- v kombinaci s oxaliplatinou + 5-fluorouracilem/leukovorinem (NALIRIFOX) jako standard 1. linie léčby pacientů s metastatickým adenokarcinomem pankreatu (na základě výsledků studie NAPOLI-3);
- v kombinaci s 5-fluorouracilem/leukovorinem (nal-IRI + 5-FU/LV) k léčbě metastatického adenokarcinomu pankreatu u pacientů, kteří progredovali po léčbě gemcitabinem (na základě výsledků studie NAPOLI-1).

NAPOLI-3: dobré zprávy i po 29 měsících

„NAPOLI-3 byla od roku 2013, kdy byly publikovány výsledky nab-paklitaxelu, první klinickou studií fáze III, v níž byla prodloužena doba přežití pacientů s karcinomem pankreatu,“ vyzdvihla hned úvodem svého sdělení prof. Teresa Macarulla Mercadé z Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Do otevřené studie NAPOLI-3 bylo od února 2020 do srpna 2021 zařazeno 770 pacientů s metastatickým, dosud neléčeným karcinomem pankreatu. Byli randomizováni k podávání NALIRIFOX, nebo nab-paklitaxelu s gemcitabinem (Gem + NabP). Obě ramena byla, jak zdůraznila prof. Macarulla Mercadé, demograficky dobře vyvážená, včetně srovnatelného zastoupení pacientů s jaterními metastázami. Střední délka sledování činila 16,1 měsíce.

Primárním cílem byla doba celkového přežití (overall survival – OS). Její medián dosáhl 11,1 měsíce s NALIRIFOX vs. 9,2 měsíce s Gem + NabP, poměr rizika (hazard



Obr. 1. Odhadovaný globální nárůst incidence karcinomu pankreatu [1].

ratio, HR) 0,83. Z léčby profitovali pacienti napříč všemi podskupinami, bez ohledu na přítomnost jaterních metastáz či věk.

Prof. Macarulla Mercadé v průběhu symposia prezentovala i nové výsledky získané po 29 měsících sledování pacientů ze studie NAPOLI-3. Medián OS zůstává beze změny (11,1 vs. 9,2 měsíce). „Po roce žilo stále 46 % pacientů léčených kombinací NALIRIFOX oproti necelým 40 % s Gem + NabP, po 18 měsících se jednalo o 26,6 vs. 20 %,“ uvedla přednášející a dodala: „Míra dosažení objektivních léčebných odpovědí 42 % v rameni s NALIRIFOX je jedna z nejvyšších, jaké kdy byly ve studiích fáze III u karcinomu pankreatu pozorovány. Také medián trvání odpovědi 7 měsíců je dosud nejdelší.“ Medián doby přežití bez progresse onemocnění (progression-free survival – PFS) rovněž favorizuje NALIRIFOX oproti Gem + NabP, dosahuje 7,4 vs. 5,6 měsíce (HR 0,69).

Zvláštní pozornost věnovala prof. Macarulla Mercadé bezpečnosti léčby. Upozornila na skutečnost, že v rameni s NALIRIFOX byl nižší výskyt hematologických toxicit i periferních neuropatií oproti Gem + NabP. Pacienti s NALIRIFOX si ve srovnání s Gem + NabP udrželi déle i kvalitu života – medián doby do definitivního zhoršení celkového stavu byl 15,7 vs. 12,2 měsíce a po 6 měsících dospělo do definitivního zhoršení 26,4 vs. 31,7 % pacientů.

„Polovina pacientů zařazených do studie NAPOLI-3 byla starší 65 let a skoro třetina měla 70 a více let. Proto byla předem naplánována analýza výsledků NALIRIFOX v této rizikové populaci,“ uvedla prof. Macarulla Mercadé. Ukázalo se, že medián OS mezi nemocnými ≥ 65 let dosáhl v porovnání s Gem + NabP 11 vs. 9 měsíců (poměr rizik HR 0,77 byl dokonce příznivější než v celé studované populaci) a mezi pacienty ≥ 70 let 10 vs. 8,7 měsíce (HR 0,86).

Výskyt nežádoucích účinků a jejich spektrum byly u starších pacientů srovnatelné s celou studovanou populací.

„V kontextu výsledků studie NAPOLI-3 i jejich recentních analýz lze říci, že NALIRIFOX nabízí v 1. linii léčby metastatického karcinomu pankreatu jasný klinický přínos, aniž by zhoršil kvalitu života nebo celkový stav. Po 29měsíčním sledování u pacientů ze studie NAPOLI-3 NALIRIFOX i nadále vykazuje lepší OS ve srovnání s Gem + NabP. Vyšší

věk pacientů není při léčbě NALIRIFOX prognostickým faktorem úmrtnosti nebo progresse onemocnění a tato kombinace je i pro ně vhodným standardem léčby v 1. linii,“ shrnula závěrem prof. Macarulla Mercadé.

NALLONG: hledání klíče k dlouhodobým výsledkům

Prof. Jean-Luc van Laethem z Hôpital Erasme v Bruselu, Belgie, se v dalším sdělení nejprve zamyslel nad tím, jak vlastně hodnotit dlouhodobý prospěch z léčby metastatického karcinomu pankreatu. Podle jeho osobního názoru by jako dlouhodobě profitující měli být označováni pacienti žijící déle, než je medián přežití ve studiích (1 rok), popřípadě pacienti žijící dva roky a déle. Připomněl, že dlouhodobé výsledky závisejí samozřejmě na mnoha faktorech, jako jsou odpověď na léčbu a délka expozice, dlouhodobá tolerance léčby, celkový, sociální i nutriční stav, biologie nádoru a jeho molekulární a imunitní profil, přístup k inovativním terapiím, integrativní a podpůrná péče a kvalita života.

Prof. van Laethem prezentoval výsledky recentní metaanalýzy sedmi studií fáze III s 2 581 pacienty týkajících se 1. linie léčby metastatického karcinomu pankreatu [2]. Zatímco délka přežití bez progresse onemocnění byla ve všech podobná, celkové přežití se lišilo – 2leté OS se pohybovalo od 9 % (Gem + NabP) přes 10–15 % (FOLFIRINOX) až po 26 % (NALIRIFOX). „Posledně jmenovaná kombinace je tedy z hlediska dlouhodobých výsledků již v první linii velmi slibná, bude zajímavé sledovat, co přinesou ještě delší sledování,“ uvedl prof. van Laethem.

Ve 2. linii léčby ve studii NAPOLI-1 zlepšilo podávání pegylovaného lipozomálního irinotekanu s 5-fluorouracilem/leukovorinem (nal-IRI + 5-FU/LV) signifikantně výsledky přežití u pacientů s metastatickým karcinodem pankreatu předléčených režimem na bázi gemcitabinu oproti režimu 5-FU/LV samotnému – míra ročního OS 26 vs. 16 %. Jako prognostické faktory lepšího výsledku u pacientů přežívajících rok a déle byly identifikovány věk ≤ 65 let, Karnofského výkonnostní stav (KPS) ≥ 90 , poměr neutrofilů k lymfocytům (NLR) ≤ 5 , koncentrace karbohydrátového antigenu (CA 19-9) < 59 U/ml a nepřítomnost jaterních metastáz vs. metastázy v jiných lokalitách.

„Je tedy zřejmé, že existují podskupiny pacientů s metastatickým karcinodem pankreatu, kteří přežívají déle než jiní, ale jak a čím je to ovlivněno v reálné klinické praxi, o tom víme zatím jen velmi málo,“ konstatoval prof. van Laethem. Proto vznikla multicentrická retrospektivní neintervenční studie NALLONG, do níž bylo zařazeno 163 pacientů z center v Rakousku, Belgii, Německu, Japonsku a Jižní Koreji, kteří v období od ledna 2018 do prosince 2021 obdrželi po selhání chemoterapie na bázi gemcitabinu alespoň jednu dávku nal-IRI + 5-FU/LV a přežili nejméně rok od zahájení terapie. Pro účely deskriptivní analýzy byly od všech shromážděny demografické údaje, informace o charakteristice jejich onemocnění, o způsobu léčby a její bezpečnosti, o prognostických faktorech a biomarkerech a o dosaženém PFS i OS.

Prof. van Laethem představil výsledky průběžné analýzy studie NALLONG, které byly prezentovány i v posterové sekci kongresu ESMO.

Ze všech zařazených pacientů jich nal-IRI bylo 6,1 % exponováno již v 1. linii léčby, většina (75 %) jej dostávala ve 2. linii, zbývající část (18,4 %) ve 3. linii a liniích vyšších. Medián trvání léčby nal-IRI od zahájení do ukončení byl 8,4 měsíce. Do termínu uzávěrky dat ukončilo léčbu nal-IRI 85,3 % pacientů, z nich 70,5 % z důvodu progresse onemocnění. Nežádoucí účinky stupně 3/4 se vyskytly u 27 % pacientů.

Medián OS od stanovení diagnózy metastatického karcinomu pankreatu činil 34,3 měsíce a od zahájení léčby nal-IRI 21 měsíců (tab. 1, 2). „Medián OS byl srovnatelný s výsledky podskupiny pacientů ze studie NAPOLI-1, kteří na léčbě přežili déle než rok, ale v NALLONG se jednalo o pacienty starší než v NAPOLI-1, jejich průměrný věk při stanovení diagnózy byl 66,3 roku, a navíc absolvovali více předchozích systémových terapií – střední počet byly čtyři,“ uvedl prof. van Laethem s tím, že z účastníků studie NALLONG jich je po ukončení stále cca 20 % naživu.

„Hlubší zkoumání dat získaných od pacientů s metastatickým karcinodem pankreatu, kteří jsou v reálné klinické praxi léčeni nal-IRI a dlouhodobě s ním přežívají, nám, jak věřím, pomůže pochopit přínos této léčby v čase a umožní nám lépe poznat prognostické faktory těchto výsledků,“ zřekapituloval prof. van Laethem.

Cesta k nal-IRI ve vyšší linii vede přes gemcitabin – lze ji urychlit?

Jak již bylo řečeno, na základě výsledků studie NAPOLI-1 je použití nal-IRI + 5-FU/LV ve vyšší linii léčby metastatického karcinomu pankreatu vázáno na předchozí selhání terapie na bázi gemcitabinu. Dr. Masafumi Ikeda z National Cancer Center East, Kashiwa, Japonsko, v závěrečném sdělení prezentoval výsledky japonské otevřené, randomizované studie fáze II/III GENERATE, která ověřila, jak volba prvoliniové léčby ovlivní výsledky pacientů s metastatickým karcinodem pankreatu i možnosti výběru další terapie.

Závěrečné výsledky studie GENERATE byly zveřejněny v posterové sekci kongresu ESMO [3]. Ve studii bylo analyzováno 527 pacientů s metastatickým nebo recidivujícím karcinodem pankreatu, kteří dosud neabsolvovali systémovou léčbu, byli ve věku 20–75 let a ve výkonnostním stavu ECOG PS 0–1. Byli randomizováni k podávání Gem + NabP, modifikovaného režimu mFOLFIRINOX nebo S-IROX. Cílem bylo zjistit, zda existuje v 1. linii léčby účinnější volba než Gem + NabP.

Ani mFOLFIRINOX, ani S-IROX superiority oproti Gem + NabP neprokázaly. Medián OS (primární cíl) dosáhl 15,3 měsíce v rameni Gem + NabP, 12,5 měsíce v rameni mFOLFIRINOX (poměr rizik (HR) 1,27) a 13,2 měsíce v rameni S-IROX (HR 1,23).

Následná protinádorová léčba byla podána 85,8 % pacientů z ramene s Gem + NabP, 86,9 % pacientů z ramene s mFOLFIRINOX a 87,5 % pacientů z ramene s S-IROX.

Mezi jednotlivými rameny pak byly zásadní rozdíly v následné léčbě. Režimy

Tab. 1. Studie NALLONG – celkové přežití [4].

	od diagnózy metastatického karcinomu pankreatu	od zahájení léčby nal-IRI
počet událostí	131	131
P25 (95% CI), měsíce	25,7 (23,3–27,5)	15,5 (14,7–16,3)
medián (95% CI), měsíce	34,3 (30,4–37,5)	21,0 (19,0–23,7)
P75 (95% CI), měsíce	47,4 (43,3–52,3)	29,1 (27,1–33,5)

nal-IRI – pegylovaný lipozomální irinotekan

Tab. 2. Studie NALLONG – přežití bez progresse onemocnění [4].

	v paliativní 2. linii léčby	od zahájení léčby nal-IRI
počet událostí	141	151
medián (95% CI) měsíců	11,2 (9,1–13,4)	11,8 (9,9–14,0)

nal-IRI – pegylovaný lipozomální irinotekan

obsahující nal-IRI dostalo 38,1 % pacientů z ramene s Gem + NabP, 11,4 % pacientů z ramene s mFOLFIRINOX a 15,3 % pacientů z S-IROX – u obou posledně jmenovaných byla další volbou léčba na bázi gemcitabinu. To znamená, že režim na bázi nal-IRI tyto pacienti dostali až ve 3. linii, event. linii vyšší. Na základě výsledků účinnosti dosažených ve studii GENERATE se proto v Japonsku doporučuje Gem + NabP jako léčba metastatického karcinomu pankreatu 1. linie.

Na závěr předsedající prof. Macarulla Mercadé shrnula sympozium do těchto bodů:

- Karcinom pankreatu je celosvětově narůstajícím zdravotním problémem.

- Pegylovaný lipozomální irinotekan plus fluorouracil a leukovorin (Nal-IRI+5FU/LV) se stal standardem péče o pacienty s metastatickým karcinodem pankreatu, jejichž onemocnění progredovalo po léčbě gemcitabinem.
- NALIRIFOX (Nal-IRI v kombinaci s oxaliplatinou, 5-fluorouracilem a leukovorinem) je možným novým standardem v 1. linii léčby metastatického karcinomu pankreatu. Ve studii NAPOLI-3 prokázal klinický přínos a odpovídající bezpečnostní profil, a to i u pacientů starších 65 let a u asijské populace.
- Projekt NALLONG studuje skupinu dlouhodobě přežívajících pacientů léčených Nal-IRI s mediánem OS delším než 1 rok (viz rámeček).

Klíčové závěry průběžné analýzy studie NALLONG [4]

- Byla identifikována skupina pacientů z klinické praxe s metastatickým karcinodem pankreatu dlouhodobě přežívajících min. 1 rok od začátku léčby.
- Medián OS od zahájení léčby nal-IRI dosáhl 21 měsíců, což je výsledek srovnatelný s OS dlouhodobě přežívajících pacientů v rámci studie NAPOLI-1 (19,1 měsíce).
- Pacienti ve studii NALLONG vykazovali zvýšenou senzitivitu vůči systémové chemoterapii s mediánem PFS ve 2. linii 11,2 měsíce.
- Léčba nal-IRI dosáhla příznivých výsledků ve všech léčebných liniích.
- V retrospektivní analýze nebyly zaznamenány žádné nové bezpečnostní signály.
- Pozorovaná délka OS 34,3 měsíce od stanovení diagnózy metastatického karcinomu pankreatu je z vědeckého hlediska vysoce zajímavá. Probíhající analýzy mají za cíl identifikovat specifické charakteristiky této populace pacientů.

Literatura

1. Presentace prof. Van Cutsema, upraveno podle Globocan 2022 Cancer tomorrow. [online]. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>.

2. Nichetti F, Rota S, Ambrosini P et al. NALIRIFOX, FOLFIRINOX, and gemcitabine with nab-paclitaxel as first-line chemotherapy for metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. [online]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2813517>.

3. Kobayashi S, Ohba A, Ozaka M et al. 1527P – GnP vs mFOLFIRINOX or S-IROX in metastatic pancreatic cancer: 1-year follow-up updated data from the GENERATE (JCOG1611). [online]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/gnp-vs-mfolfirinox-or-s-irox-in-metastatic-pancreatic-cancer-1-year-follow-up-updated-data-from-the-generate-jcog1611>.

4. Ueno M, Yoo C, Macarulla Mercade T et al. 1519P – Real-world evidence on long-term survivors of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) pre-

viously treated with liposomal irinotecan: NALLONG study. [online]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/real-world-evidence-on-long-term-survivors-of-metastatic-pancreatic-ductal-adenocarcinoma-mpdac-previously-treated-with-liposomal-irinotecan-nal>.

*Redakce kongresového zpravodajství
Care Comm s.r.o.*

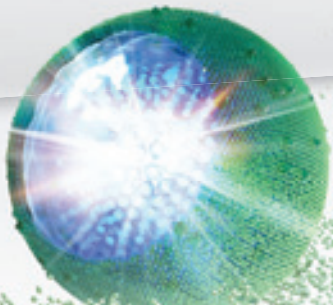
PF 2025

AŽ VÁM NOVÝ ROK
PŘINESE VŠE, CO SI
ZE SRDCE PŘEJETE.



Care Comm
we care...

STANDARD 2. LINIE LÉČBY METASTATICKÉHO KARCINOMU PANKREATU^{1,13}



UNIKÁTNÍ PEG-LIPOZOMÁLNÍ FORMA - SILNĚJŠÍ INHIBICE NÁDOROVÉHO RŮSTU²⁻⁵

DOPORUČENO VŠEMI STĚŽEJNÍMI GUIDELINES⁶⁻¹³

Účinná léčba metastazujícího adenokarcinomu pankreatu v kombinaci s 5-FU/LV u dospělých pacientů, u kterých došlo k progresi po léčbě založené na gemcitabinu¹

LITERATURA: 1. ONIVYDE pegylated liposomal SP. Poslední revize textu 19. 9. 2024. 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. Update-Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. Published: 15 March 2019. ESMO Guidelines Committee. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/pancreatic-cancer/eupdate-cancer-of-the-pancreas-treatment-recommendations>. Last accessed: December 2022. 7. Ducreux M et al. Ann Oncol. 2015;25(suppl5):v66–v68. 8. Tempero MA et al. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(4):439–457. 9. Saha D et al. J Clin Oncol. 2020;38:3217–3230. 10. Okusaka T et al. Pancreas. 2020;49:326–335. 11. Cui J et al. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO). J Natl Cancer Cent. 10.1016/j.jncc.2022.08.006. 12. National Health Commission of the People's Republic of China. Chin J Cancer Res. 2022;34(3):238–255. 13. Modrá kniha – 30. aktualizované vydání.

Zkrácená informace o přípravku ONIVYDE pegylated liposomal®: SLOŽENÍ: ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi. Jedna 10ml injekční lahvička koncentráту obsahuje irinotecanum 43 mg (jako irinotecanum sucrososulfatum v pegylované lipozomální formě). **INDIKACE:** ONIVYDE pegylated liposomal je indikován v kombinaci s oxaliplatinou, fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (LV) k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu^{**}, nebo v kombinaci s 5-FU a LV k léčbě metastazujícího adenokarcinomu pankreatu, 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 zdravotníci pracovníci se zkušenostmi s protinádorovými terapiemi. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal není ekvivalentem nediluzovaných forem irinotecanu a nesmí být s nimi zaměňován. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se nemá podávat v monoterapii a má se podávat až do progresie onemocnění nebo do doby, kdy ho pacient přestane tolerovat. **** Doporučená dávka přípravku ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s oxaliplatinou, 5-FU a LV je 50 mg/m² intravenózně po dobu 90 minut, následuje oxaliplatinu v dávce 60 mg/m² intravenózně po dobu 120 minut, poté LV v dávce 400 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut a poté 5-FU v dávce 2 400 mg/m² intravenózně po dobu 46 hodin. **** Tento režim se má podávat každé 2 týdny. **** Doporučená dvoudenní dávka přípravku ONIVYDE pegylated liposomal u pacientů, u nichž je známo, že jsou homozygoty pro alelu UGT1A1*28, se nemění. **** Pokud není oxaliplatinu dobře tolerována, lze ji vysadit a pokračovat v léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV. **** Doporučená dávka a režim přípravku ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s 5-FU a LV je 70 mg/m² intravenózně (i.v.) po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m² i.v. po dobu 30 minut a poté 5-FU 2400 mg/m² i.v. po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Sníženou počáteční dávkou přípravku ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² je třeba zvážit u pacientů, u nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1*28. V následných cyklech je třeba zvážit zvýšení dávky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/m², 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 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 > 3násobek ULN, pokud jsou v játrech přítomny metastázy. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin je třeba zvážit snížení dávky nebo léčbu ukončit. Pacienti se závažným selháním ledvin nemají být léčeni přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. **KONTRAINDIKACE:** Anamnéza závažné hypersenzitivní reakce na irinotecan nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Kojení. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** **Myelosuprese/neutropenie:** Doporučuje se sledovat kompletní krevní obraz. Pacienti je třeba informovat o riziku neutropenie a významnosti horečky. Febrilní neutropenie je třeba okamžitě léčit širokospektrými intravenózními antibiotiky v nemocnici. U pacientů, u nichž došlo k závažným hematologickým příhodám, se doporučuje snížit dávku nebo léčbu ukončit. Pacienti se závažným selháním ledvin nemají být léčeni přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. Předchozí ozářování oblasti břišní v anamnéze zvyšuje riziko závažné neutropenie a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. U pacientů s ozářováním oblasti břišní v anamnéze se doporučuje pečlivě sledování krevního obrazu a je třeba zvážit použití myeloidních růstových faktorů. U pacientů, kterým je přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podáván souběžně s ozářováním, je třeba postupovat s opatrností. U pacientů s nedostatkem glukuronidací bilirubinu může při léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal existovat zvýšené riziko myelosuprese. **Imunosupresivní účinky a vakcíny:** Je nutné vyvarovat se vakcínám živými vakcínami. Mrtvé či inaktivované vakcíny se mohou podávat; odpověď na ně však může být snížena. **Interakce se silnými induktory CYP3A4, silnými inhibitory UGT1A1:** Interakce se silnými induktory CYP3A4, silnými inhibitory UGT1A1: lze podávat se silnými induktory CYP3A4 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. 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 UGT1A1 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. **Průjem:** Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal může způsobit závažný a život ohrožující průjem. **** Nesmí být podáván pacientům se střevní obstrukcí a chronickým záhlavním onemocněním střev. **** U pacientů, u kterých dojde k časnému nástupu průjmu (nástup během ≤ 24 hodin po zahájení léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal) nebo cholinergním symptomům **** je třeba zvážit terapeutické nebo profylaktické podávání atropinu, pokud není kontraindikováno. Pacienti je třeba informovat o riziku opožděného průjmu (> 24 hodin), který může být vyslyšlý i ve vzácných případech život ohrožující. Podávání loperamidů je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo průjmu nebo ihned po nástupu častějšího vyprazdňování střev než obvykle (nejvýše 16 mg/den). **** Loperamid je třeba podávat do doby, než bude pacient alespoň 12 hodin bez průjmu. K zabránění těžkému průjmu je třeba přestat používat všechny výrobky obsahující laktózu, udržovat hydrataci a konzumovat stravu s nízkým obsahem tuku. **** Jestliže průjem přetrvává, i když pacient užívá loperamid déle než 24 hodin, je třeba zvážit podání perorálními antibiotiky. Loperamid se nesmí podávat déle než 48 h po sobě následujících hodin z důvodu rizika paralytického ileu. Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud průjem neustoupí na stupeň ≤ 1 (0-2 stolice/den/ve více než byla frekvence před léčbou). **** Cholinergní reakce:** Průjem s časným nástupem mohou provázet cholinergní příznaky, jako jsou: rinitida, zvýšená salivace, zrudnutí, diaréza, bradykardie, mícha a hyperreflexie. V případě cholinergních příznaků je třeba podat atropin. **Hypersenzitivní reakce **** včetně akutních reakcí souvisejících s infuzí:** V případě závažných hypersenzitivních reakcí je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal ukončit. **Předchozí Whippleova operace:** Vyšší riziko závažných infekcí. Je třeba sledovat známky infekcí. **Cévní onemocnění ONIVYDE pegylated liposomal je spojován s tromboembolickými příhodami, jako je plícní tromboza, žilní tromboza a arteriální tromboembolie. Pro odhalení pacientů s vícečetnými rizikovými faktory kromě základního onemocnění, Pacienti mají být informováni o známkách a symptomech tromboembolie a mají okamžitě kontaktovat lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u nich objeví známky nebo příznaky onemocnění. **Plicní toxicita:** U pacientů léčených nepelozomálními irinotecany se vyskytl 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 ni. **Objevili 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. **Pacienti s podváhou:** u pacientů s body mass indexem < 18,5 kg/m² je třeba postupovat opatrně. **Pomocné látky:** obsahuje 33,1 mg sodíku v lahvičce. **INTERAKCE:** Souběžné podávání s induktory CYP3A4 (antikongulvia, rifampin, rifabutin a třezalka tečkovaná) může snížit systémovou expozici přípravku ONIVYDE pegylated liposomal. Souběžné podávání s inhibitory CYP3A4 (např. grapefruitovou šťávou, klaritromycinem, indinavirem, regorafenem, itraconazole, lopinavirem, nelazunzelem, nefinavirem, ritonavirem, sachinavirem, telaprevirem, vorikonazole) a inhibitory UGT1A1 (např. atazanavirem, gemfibrozilem, indinavirem, regorafenem) může zvýšit systémovou expozici přípravku ONIVYDE pegylated liposomal. Současné podávání s cytostatiky létkami (včetně flucytosinu) může zhoršit nežádoucí účinky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal. **FERTILITA ****:** Před zahájením podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal vhodné zvážit možnost použít pacientů z zachování pohlavního buněk. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** 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:** Dbat zvýšené pozornosti. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** V kombinaci s oxaliplatinou/5-FU/LV ****:** Velmi časté: anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypokalcémie, snížená chuť k jídlu, periferní neuropatie, dyspnoe, parastezie, průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha/ohavní diskomfort, stomatitida, astenie, zánět sliznice, nížení tělesné hmotnosti. Časté: sepe, infekce močových cest, kandidóza, nasofaryngitida, febrilní neutropenie, leukopenie, lymfopenie, dehydratace, hyponatremie, hypofosfatémie, hypomagnezémie, hypokalémie, hypokalcémie, dyspnoe, zvracení, bolest břicha, cholinergní syndrom, bolest hlavy, závratě, rozmanité vidění, tachykardie, hypotenze, tromboembolické příhody, plícní embolie, škytkavka, dyspnoe, bolest v ústech, flatulence, zácpa, suchost v ústech, flatulence, distenze břicha, dyspepsie, gastroezofageální refluxní choroba, hemoroidy, dysfagie, hyperbilirubinémie, suchá kůže, syndrom palmo-planární erytrodysepsie, vyrážka, hyperpigmentace kůže, svalová bolest, myalgie, svalové křeče, akutní poškození ledvin, pyrexie, edém, zimnice, zvýšený ALT, AST, ALP a GGT v krvi, zvýšený kreatinin v krvi, reakce související s infuzí. **Méně časté:** divertikulitida, pneumonie, anální absces, febrilní infekce, syndrom palmo-planární erytrodysepsie, vyrážka, hyperpigmentace kůže, svalová bolest, myalgie, svalové křeče, akutní poškození ledvin, selhání ledvin, dysurie, proteinurie, vulvovaginální suchost, dermatitida, celkové zhoršení tělesného zdraví, zánět, syndrom multiorganové dysfunkce, onemocnění podobné chřipce, nekardiální bolest na hrudi, bolest v podpaží, bolest na hrudi, hypotermie, bolest, otok očí, intolerance tepla, verze, zvýšený INR, snížený celkový protein, snížená renální clearance kreatininu, prodloužený interval QT na EKG, zvýšený počet mono-**cytů, zvýšený troponin I. V kombinaci s 5-FU/LV. Velmi časté:** gastrointropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, hypokalémie, hypomagnezémie, dehydratace, snížená chuť k jídlu, závrat, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, stomatitida, alopecie, periferní otok, zánět sliznice, únava, astenie, snížení hmotnosti. Časté: septycký šok, sepsis, pneumonie, febrilní neutropenie, gastroenteritida, orální kandidóza, Infymie, hypoglykémie, hypomagnezémie, hypofosfatémie, insomnie, cholinergní syndrom, dyspnoe, plícní embolie, tromboembolické příhody ******, dyspnoe, dysfonie, kultura, pruritus, hemoroidy, hypokalémie, akutní renální selhání, reakce spojená s infuzí, edém, zvýšený bilirubin, zvýšené aminotransferázy (ALT a AST), zvýšený INR. **Méně časté:** bilární selhání, hypersenzitivita, hypoxie, intersticiální plicní proces (včetně pneumonitidy) ******, ezofagitida, proktitida, kopřivka, vyrážka, diskolorace nete, **Není známa:** anafylaktická/anafylaktoidní reakce, angioedém, erytém, **PŘEDÁVKOVÁNÍ VLASTNOSTI:** Irinotecan (inhibitor topoisomerasy II) zapouzdřený v lipidové dvovrstvě vezikule nebo lipozomu. Irinotecan je derivátem kamptothecinu. Kamptothecin působí jako specifické inhibitory enzymu DNA topoisomerasy I. Irinotecan je aktivní metabolit SN-38 vyvíjející reverzibilní vazbu s komplexem topoisomerasy I-DNA a indukující jednotelečkové léze DNA, které blokují replikační vidlici DNA a odpovídají za cytotoxicitu. Irinotecan se metabolizuje prostřednictvím karboxylesterázy na SN-38, SN-38 je z hlediska inhibice topoisomerasy I purifikovanou z nádorových buněk činnou složkou a hlavního příčinného 100krát silnější než irinotecan. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Ochráňte před světlem a mrazem. **BALENÍ:** 1 injekční lahvička obsahující 10 ml koncentrátu. **Datum poslední revize textu:** 19. 9. 2024. **Registrační číslo:** EU/1/16/1130/001. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. 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 kombinaci s 5-FU a LV k léčbě metastazujícího adenokarcinomu pankreatu, u dospělých pacientů, u nichž došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu a nrazen v kombinaci s oxaliplatinou, 5-FU a LV k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, viz Seznam cen a úhrad léčiv/seznam-cen-a-pzlu-hrazenych-ze-zdravotního-poistení/. Přípravek je k dispozici v lékárnách. **Další informace** lze vyžádat na adrese Servier s.a. Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111.****************************

^{**} pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku ^{**} Všímáte si prosím změny v informaci o léčivém přípravku ONIVYDE pegylated liposomal



KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

doc. MUDr. Lumír Kunovský, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenučil, CSc.
MUDr. Jiří Novák
PharmDr. Roman Goněč

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
prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., 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 Eckschlagler, CSc., Praha
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Michal Chovanec, Ph.D., Bratislava

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA, Brno
prof. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
doc. MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D., Praha
Andrea Lancia, M.D., Rome
Assoc. Prof. Jeong Eon Lee, MD, PhD, Seoul
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičevičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
doc. MUDr. Bc. Patrik Palacka, PhD, MPH, MBA, Bratislava
Prof. Yeon Hee Park, MD, PhD, Seoul
prof. MUDr. Ľuboš 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
Assoc. Prof. Igor Puzanov, MD, Nashville
doc. MUDr. Katarína Rejleková, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Šálek, Ph.D., 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, Ph.D., Brusel
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2024

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR E 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. Lucie Pokorná, Ing. Jaroslav Zámečník

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2024 činí 540 Kč (22 eur) Objednávka předplatného ČR i SK na adrese: předplatne@carecomm.cz.

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 petra.polsen@carecomm.cz

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno.

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

Toto číslo vychází 15. 12. 2024

HRAZENO


**NSCLC
stadium
III**

Nemalobuněčný karcinom plic

Přípravek IMFINZI je hrazen v monoterapii v léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic exprimujícím PD-L1 na 1 a více % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po konkomitantní chemoradiční léčbě na bázi platiny.^{1,3}

HRAZENO


**SCLC
1. linie**

Malobuněčný karcinom plic

Přípravek IMFINZI je hrazen v kombinaci s etoposidem a platinou v první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu.^{1,3}

REGISTROVÁNO


**NSCLC
1. linie**

Nemalobuněčný karcinom plic

Přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny je indikován k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastatickým NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK.^{1,2}

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMFINZI® 50 mg/ml – koncentrát pro infuzní roztok

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje durvalumabum 50 mg. Jedna injekční lahvička s 2,4 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 120 mg. Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 500 mg.

Terapeutické indikace: Přípravek IMFINZI je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na $\geq 1\%$ nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemoradiční léčbě na bázi platiny v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK v kombinaci s etoposidem a buďto s karboplatinou nebo s cisplatinou k první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC) v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem žlučových cest (biliary tract cancer, BTC) v kombinaci s první linií léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC) v kombinaci s tremelimumabem k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC) v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem k první linii léčby dospělých pacientek s primárně pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria, které jsou kandidátkami na systémovou terapii, po níž následuje buď udržovací léčba přípravkem v monoterapii u karcinomu endometria, který je smíchat repair deficientní (dMMR) nebo kombinaci s olaparibem u karcinomu endometria, který je smíchat repair proficientní (pMMR); **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku IMFINZI v monoterapii (lokálně pokročilý NSCLC) 10 mg/kg podaná jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny jednou za 2 týdny nebo (rovněž HCC) 1500 mg každé 4 týdny až do progresi onemocnění nebo nepříjemné toxicity nebo maximálně 12 měsíců (maximum 12 měsíců se netýká HCC) během chemoterapie na bázi platiny (metastazující NSCLC) 1500 mg v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg každé 3 týdny ve 4 cyklech, po chemoterapii na bázi platiny 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progresi onemocnění nebo nepříjemné toxicity v kombinaci s 300 mg tremelimumabu (HCC) v jedné dávce v cyklu 1/den 1/500 mg, následně jako monoterapie 1500 mg každé 4 týdny do progresi onemocnění nebo nepříjemné toxicity v kombinaci s karboplatinou a paclitaxelem (karcinom endometria) 1120 mg každé 3 týdny po dobu min. 4 a max. 6 cyklů a následně 1500 mg každé 4 týdny buď v monoterapii (dMMR pacientky) nebo v kombinaci s olaparibem 300 mg dvakrát denně (pMMR pacientky), oboje do progresi onemocnění nebo nepříjemné toxicity * Přípravek IMFINZI se podává jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny. Zvýšení nebo snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta může být žádoucí přerušit nebo ukončit léčbu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů používajících přípravek IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny, která je následována kombinací přípravku IMFINZI s olaparibem byly pozorovány imunitně podmíněná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění vyžadující použití systémových kortikosteroidů bez jiné alternativní příčiny pneumonitida a radiční pneumonitida, často pozorována u pacientů podstupujících radioterapii. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy nebo radiční pneumonitidy. Suspektní pneumonitida má být potvrzena radiograficky a mají být vyloučeny jiné infekce a další etiologie související s onemocněním. U pacientů používajících přípravek IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem byly pozorovány imunitně podmíněná hepatitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Před zahájením léčby a před každou další infuzí sledujte hladinu alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Na základě klinického hodnocení je třeba zvážit další sledování imunitně podmíněná kolitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny, byly hlášeny nežádoucí účinky perforace střeva a perforace tlustého střeva. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kolitidy / průjmu a perforace střeva. Pokud máte podezření na perforaci střeva JAKÉHOKOLI stupně, ihned se obraťte na chirurga. **Imunitně podmíněná endokrinopatie, imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditida.** Hypotyreóza může být pokračováním hypertyreózy. U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce štítné žlázy před léčbou a pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického stavu. **Imunitně podmíněná adrenální insuficience.** U pacientů je třeba sledovat klinické příznaky a projevy adrenální nedostatečnosti. **Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu,** který se může nejprve projevit jako diabetická ketoacidóza, i fatální, pokud není detekována včas. U pacientů je třeba sledovat klinické příznaky a projevy diabetu 1. typu. **Imunitně podmíněná hypofyziitida / hypopituitarismus.** U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky hypofyziitidy nebo hypopituitarismu. **Imunitně podmíněná nefritida** vyžadující použití systémových kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce ledvin před léčbou a pravidelně během léčby. **Imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida** (včetně pemfigoidu) vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy. **Imunitně podmíněná myokarditida,** která může být fatální. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné myokarditidy. **Imunitně podmíněná pankreatitida** se vyskytla v kombinaci s chemoterapií, je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné pankreatitidy. **Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky.** Byly pozorovány následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky: myasthenia gravis, transverzální myelitida, myozitida, polymyozitida, rabdomyolýza, meningitida, encefalitida, Guillainův Barrého syndrom, imunitní trombocytopenie, imunitně podmíněná artritida, uveitida a neinfekční cystitida. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky reakce související s podáním infuze - již existující autoimunitní onemocnění (AID). U pacientů s již existujícím AID údaje naznačují zvýšené riziko s imunitou souvisejících nežádoucích účinků po léčbě inhibitory kontrolních bodů imunity ve srovnání s pacienty bez již existujících AID. Dále často nastalo vzplanutí již existujících AID - cholangitida a infekce žlučových cest (opatření specifická pro BTC) nejsou u pacientů s pokročilým BTC neobvyklé. Pacienti s BTC (zejména se žlučovými stentami) mají být před zahájením léčby a pravidelně během léčby sledováni z hlediska rozvoje cholangitidy nebo infekcí žlučových cest - u starších pacientů (> 75 let) s metastazujícím NSCLC léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny se doporučuje pečlivě individuální zvažení potenciálního přínosu / rizika tohoto režimu. V kombinaci s olaparibem u karcinomu endometria byla pozorována hematologická toxicita čistá aplazie červené krve (PRCA) a autoimunitní hemolytická anemie (AIHA). Pokud se PRCA nebo AIHA potvrdí, léčba přípravkem IMFINZI a olaparibem má být přerušena. **Interakce:** Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv před zahájením léčby durvalumabem, kromě fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti durvalumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby durvalumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit se léčby durvalumabem. **Nežádoucí účinky:** Podávání přípravku IMFINZI je spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po úpravě léčby. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v monoterapii v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny nebo 20 mg/kg každé 4 týdny; nejčastějšími nežádoucími účinky byly kašel, průjem, vyrážka, artralgie, pyrexie, bolest břicha, infekce horních cest dýchacích, svědění a hypotyreóza. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly pneumonie a zvýšení AST / ALT. Bezpečnost přípravku IMFINZI v monoterapii u pacientů s HCC; nejčastějšími nežádoucími účinky byly zvýšení AST / ALT, bolest břicha, průjem, svědění a vyrážka. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly zvýšení AST / ALT a bolest břicha. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií u pacientů se SCLC a BTC a karcinomu endometria; nejčastějšími nežádoucími účinky byly neutropenie, anemie, únava, nauzea, trombocytopenie, leukopenie, zácpa, snížená chuť k jídlu, periferní neuropatie, bolest břicha, průjem, vyrážka, zvracení, hypotyreóza, zvýšení AST nebo ALT a periferní otok. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, únava, febrilní neutropenie, zvýšení AST nebo ALT a pneumonie. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg a chemoterapií u pacientů s metastazujícím NSCLC; nejčastějšími nežádoucími účinky byly anemie, nauzea, neutropenie, únava, vyrážka, trombocytopenie a průjem. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie, anemie, pneumonie, trombocytopenie, leukopenie, únava, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza, febrilní neutropenie, kolitida a zvýšení AST / ALT. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s jednorázovou dávkou tremelimumabu 300 mg u pacientů s HCC; nejčastějšími nežádoucími účinky byly vyrážka, pruritus, průjem, bolest břicha, zvýšení AST / ALT, pyrexie, hypotyreóza, kašel, periferní edém a zvýšená lipáza. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly zvýšení AST / ALT, zvýšení lipázy, zvýšení amylázy a průjem. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly kolitida, průjem, pneumonie a hepatitida. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny, která je následována kombinací přípravku IMFINZI s olaparibem v dávce 300 mg dvakrát denně; nejčastějšími nežádoucími účinky byly anemie, nauzea, únava, periferní neuropatie, alopecie, neutropenie, zácpa, trombocytopenie, průjem, zvracení, artralgie, vyrážka, bolest břicha, snížená chuť k jídlu a leukopenie. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie, anemie, leukopenie, trombocytopenie, únava, febrilní neutropenie, nauzea, zvýšení AST / ALT a periferní neuropatie. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** Neotevřená injekční lahvička: 3 roky. Naředěný roztok: Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku byla prokázána po dobu až 30 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a až po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravy roztoku. Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Balení přípravku:** 2,4 ml, resp. 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce. Balení po 1 lahvičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko **Registrační číslo:** EU/1/18/1322/001-002 **Datum revize textu SPC:** 26.7.2024 **Referenční číslo dokumentu:** 26072024API

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC exprimujícím PD L1 na $\geq 1\%$ nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiční léčbě na bázi platiny a pro léčbu první linie dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC). V dalších indikacích zatím léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. *Všimněte si prosím změny ve zkrácené informaci o přípravku. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 15800 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. Registrovaná ochranná známka IMFINZI je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2024

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMJUDO® 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

Platnou zkrácenou informaci o přípravku IMJUDO zobrazíte na adrese: https://www.astrazeneca.cz/content/dam/jaz-cz/pdf/API_pro_vybrane_prip_ravky/Imjudo_API.pdf nebo pomocí QR kódu:



LP = léčivý přípravek; mNSCLC = metastazující nemalobuněčný karcinom plic; NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic; SCLC = malobuněčný karcinom plic.

Reference: 1. IMFINZI. Souhrn údajů o přípravku. www.sukl.cz. 2. IMJUDO. Souhrn údajů o přípravku. www.sukl.cz. 3. Data SÚKL. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

Dostupné na: www.sukl.cz/modules/procedures. Podmínky úhrady na www.sukl.cz.

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice | telefon: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

Datum přípravy: září 2024 | CZ-5651

AstraZeneca

IMFINZI®
durvalumab
50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

Navštivte stránky pro pacientky s karcinomem prsu

www.jetoooprsa.cz

**Informace,
které
potřebujete.**

**Podpora,
kterou
si zasloužíte.**



www.jetoooprsa.cz



M-CZ-00004243



ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F
Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111
e-mail: prague.info@roche.com

