

Supplementum Česká urologie

Supplement Czech urology



Časopis České urologické společnosti ČLS JEP

Cesta pacienta s renálním karcinomem k adjuvantní terapii

Symposium společnosti MSD

17. října 2024

70. Výroční konference ČUS ČLS JEP, Brno



Cesta pacienta s renálním karcinomem k adjuvantní terapii

Mezioborovou diskusi k adjuvantní léčbě lokálně pokročilého renálního karcinomu (RCC) s vysokým rizikem recidivy z pohledu urologa, onkologa a patologa přineslo diskusní satelitní sympozium MSD v rámci 70. výroční konference ČUS v říjnu 2024. Jak předeslal prof. Babjuk, nová data ze studie KEYNOTE 564 dokládají přínos adjuvantní léčby pembrolizumabem (Keytruda®) po chirurgické léčbě světlobuněčného lokoregionálního RCC u konkrétní skupiny pacientů. Definice této skupiny pacientů vychází ze zařazovacích kritérií studie KEYNOTE 564, která podle posledních publikovaných výsledků prokázala 4leté celkové přežití (OS) 91,2 % při adjuvantní léčbě pembrolizumabem v porovnání s 86,0 % pacientů s placebem. Podle doporučení České onkologické společnosti (ČOS) může být adjuvantní léčba pembrolizumabem zvažovaná u pacientů s operabilním světlobuněčným RCC se středním nebo vysokým rizikem rekurence (střední riziko: pT2, grade 4 nebo sarkomatoidní složka, N0M0 nebo pT3, jakýkoliv grade, N0M0; vysoké riziko: pT4, jakýkoliv grade, N0 M0 nebo jakékoliv pT jakýkoliv grade, N1M0 nebo M1 bez známek onemocnění, po kompletní resekci metastáz) po pečlivé konzultaci s pacientem s ohledem na OS a potenciální dlouhodobé nežádoucí účinky. Pembrolizumab se v adjuvanci RCC podává i.v. 1× za 3 týdny po dobu zhruba 1 roku v komplexních onkologických centrech (KOC). Aby mohla být tato nová terapie nabídnuta všem pacientům, pro něž znamená potenciální přínos, je potřebná spolupráce urologů s patologi a onkology. Každý urolog by měl být obeznámen s tím, jaké pacienty po nefrektomii k posouzení adjuvantní léčby pembrolizumabem v multidisciplinárním týmu do KOC odeslat, a patolog by měl znát parametry, které má v histologickém preparátu popsat, aby bylo možné o vhodném podání adjuvantní léčby rozhodnout. Přinášíme souhrn prezentací a diskuse mezioborového panelu odborníků, který vám přiblíží možnosti, úskalí a praktické aspekty chirurgické léčby, přípravy a odečítání histologických vzorků patologem a podávání imunoterapie v adjuvantní terapii lokoregionálního RCC se světlobuněčnou složkou.

prof. MUDr. Marek Babjuk, ČSc. | prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D., MBA | doc. MUDr. Kristýna Pivovarcíková, Ph.D. | doc. MUDr. Hana Študentová, Ph.D.

Nádory ledvin

Přednášel prof. MUDr. Marek Babjuk, ČSc.

(Urologická klinika 2. LF UK, Nemocnice Motol, Praha)

Prognóza pacientů s renálním karcinomem (RCC) závisí na rozsahu onemocnění (T z klasifikace TNM), gradu nádoru a jeho histologickém typu (světlobuněčné karcinomy jsou obecně spojeny s lepší prognózou než nádory papilární a chromofobní, horší prognóza je ale u tumoru se sarkomatoidními rysy). Vytvořeny byly různé prediktivní modely pro stanovení prognózy RCC, žádný ale nebyl validován na externím souboru dat. Pro současnou praxi jsou při výběru pacientů, u nichž by mohla být přínosem adjuvantní léčba pembrolizumabem, podstatná zařazovací kritéria studie KEYNOTE 564.¹

Do této placebem kontrolované studie byli zařazeni pacienti po operaci pro lokoregionální světlobuněčný RCC se středním nebo vysokým rizikem recidivy:

- pT2, grade (G) 4 nebo sarkomatoidní charakteristika, N0M0
- pT3, jakýkoliv G, N0M0
- pT4, jakýkoliv G, N0M0
- pT, jakýkoliv G, všechny G, pN1 M0
- M1 NED (bez známek onemocnění, po kompletní resekci metastáz)

Pro upřesnění, T2 odpovídá nádoru s největším průměrem >7 cm lokalizovanému pouze v ledvině (T2a >7 a ≤10 cm, T2b >10 cm), T3 jsou nádory expandující do velkých žil nebo perirenální tkáň (nikoliv do nadledviny a za Gerotovu fascii) a T4 nádory expandující za Gerotovu fascii včetně invaze do ipsilaterální nadledviny.²

V roce 2018 bylo v ČR diagnostikováno 204 nových případů karcinomu ledviny stadia T2N0M0 (ne všechny tyto případy jsou ale vhodné pro adjuvantní léčbu), 408 stadia T3N0M0 a 14 stadia T4N0–1M0.³ Celkem se jedná zhruba o 400–500 pacientů ročně, kteří by mohli profitovat z adjuvantní léčby pembrolizumabem po chirurgické resekci lokalizovaného RCC. Tato adjuvantní léčba je vázána na specializovaná centra. V ČR je 15 center vysoce specializované onkourologické péče (OUC), která fungují v rámci komplexních onkologických center (KOC), a 5 dalších KOC, která mohou tuto léčbu poskytovat. Tato centra jsou dostupná ve všech oblastech ČR a organizačně by nemělo být náročné zajistit návaznost adjuvantní léčby po operaci lokalizovaného karcinomu ledviny.

Centra, kde může probíhat adjuvantní léčba pembrolizumabem po chirurgické léčbě lokalizovaného karcinomu ledviny v ČR

Centra se statutem onkourologické péče:

1. Všeobecná fakultní nemocnice Praha 2
2. Fakultní nemocnice v Motole, Praha 5

3. Thomayerova nemocnice, Praha 4 – Krč
4. Fakultní nemocnice Brno
5. Masarykův onkologický ústav, Brno
6. Fakultní nemocnice Hradec Králové
7. Fakultní nemocnice Olomouc
8. Fakultní nemocnice Ostrava
9. Fakultní nemocnice Plzeň
10. Masarykova nemocnice Ústí n. L.
11. Fakultní nemocnice Bulovka, Praha 8
12. Krajská nemocnice Liberec
13. Nemocnice České Budějovice
14. Ústřední vojenská nemocnice, Praha 6
15. FN Královské Vinohrady, Praha 10

Bez statusu centra onkourologické péče v místě KOC:

1. Krajská nemocnice T. Bati, Zlín
2. FN u sv. Anny, Brno
3. Nemocnice Nový Jičín
4. Nemocnice Jihlava
5. Multiscan Pardubice

V roce 2021 bylo v ČR provedeno 1 129 resekci ledviny a 1 319 nefrektomií, z toho 38 % mimo KOC. Tito pacienti by měli být po operaci referováni do OUC/KOC, kde jim může být v případě splnění výše definovaných kritérií adjuvantní léčba pembrolizumabem poskytnuta. Cílem je zlepšit přežití pacientů s lokalizovanými nádory ledvin, které se sice zlepšuje, ale nikoliv výrazně. Pětileté přežití pacientů s RCC stadia III se zvýšilo z cca 65 % v letech 2005–2009 na cca 75 % v období 2015–2019.⁴

Česká urologická společnost (ČUS) doporučuje referovat pacienty s RCC od stadia pT2 G4 N0M0 do KOC k individuálnímu posouzení vhodné adjuvantní léčby v rámci multidisciplinárního týmu.⁵ Podle výsledků studie KEYNOTE 564 by měla být adjuvantní léčba zahájena do 12 týdnů po operačním výkonu.¹ Na základě výsledků této studie,¹ doporučení EAU (Evropské urologické asociace)⁶ a ESMO (Evropské společnosti klinické onkologie) z roku 2023⁸ a na základě klinické zkušenosti je možné doporučit adjuvantní léčbu u dospělých pacientů se světlobuněčným RCC se zvýšeným rizikem rekurence po nefrektomii (kompletní či parciální), nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí. Léčbu lze konkrétně doporučit po individuálním zhodnocení u následných skupin pacientů: pT2G4 / sarkomatoidní charakteristika N0M0, pT3 všechny G, N0M0, pT4 všechny G, N0M0, pT, všechna stadia, všechny G, pN1 M0, M1 NED (bez známek onemocnění, po kompletní resekci metastáz).

Chirurgická léčba karcinomu ledviny

Přednášel prof. MUDr. M. Hora, Ph.D., MBA

(Urologická klinika LF UK a FN Plzeň)

U nádorů ledviny T1N0M0 je po potvrzení karcinomu třeba rozhodnout o provedení parciální či totální resekce ledviny včetně techniky výkonu (perkutánní ablace, otevřená/miniiinvazivní – laparoskopická / roboticky asistovaná resekce, laparoskopická/otevřená nefrektomie). Doporučení EAU pouze uvádějí, že je vhodná parciální nefrektomie. Rozhodnutí tedy musí provést operátor / operační tým u každého pacienta individuálně. Podle standardů ve FN Plzeň je u nádorů T1a vhodná roboticky asistovaná resekce, u nádorů T1b, T2, T3a laparoskopická nefrektomie a u nádorů T4 otevřená nefrektomie.

Kazuistika 1

U 58leté ženy byl jako náhodný nález na ultrasonografii zjištěn tumor pravé ledviny verifikovaný na CT jako cT1a cN0 cM0 o průměru 29 mm v blízkosti hilu (**obr. 1**). Kontralaterální ledvina byla bez patologického nálezu, pacientka neměla významné komorbidity, jednalo se o kuřačku s BMI 23,8 kg/m². Chirurgický tým rozhodl o provedení roboticky asistované nefrektomie, která proběhla v červenci 2004. Histologický nález po operaci potvrdil světlobuněčný RCC pT1a G2 dle WHO. U této pacientky vzhledem k nízkému riziku recidivy nebyla adjuvantní terapie vhodná.

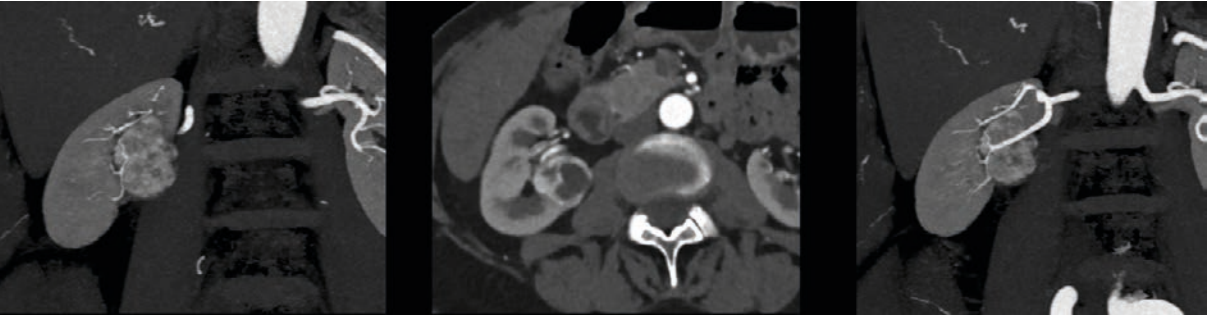
Kazuistika 2

Muž ve věku 60 let byl vyšetřován pro mutaci BRCA1+. Jako náhodný nález na CT byl u něj zjištěn tumor dolního pólu pravé ledviny cT1b o průměru 58 mm a trombóza levé vena iliaca communis. Pacient měl BMI 40 kg/m², arteriální hypertenzi, benigní hyperplazii prostaty a normální kontralaterální ledvinu. Nebyly u něj přítomny žádné kontraindikace chirurgického výkonu. Snímky ukazovaly prorůstání tumoru do renálního sinu, což je typické pro světlobuněčný RCC. I u tohoto pacienta byla zvažována resekce či nefrektomie, laparoskopická či otevřená. V červnu 2024 bylo na základě stanoviska chirurgického týmu rozhodnuto

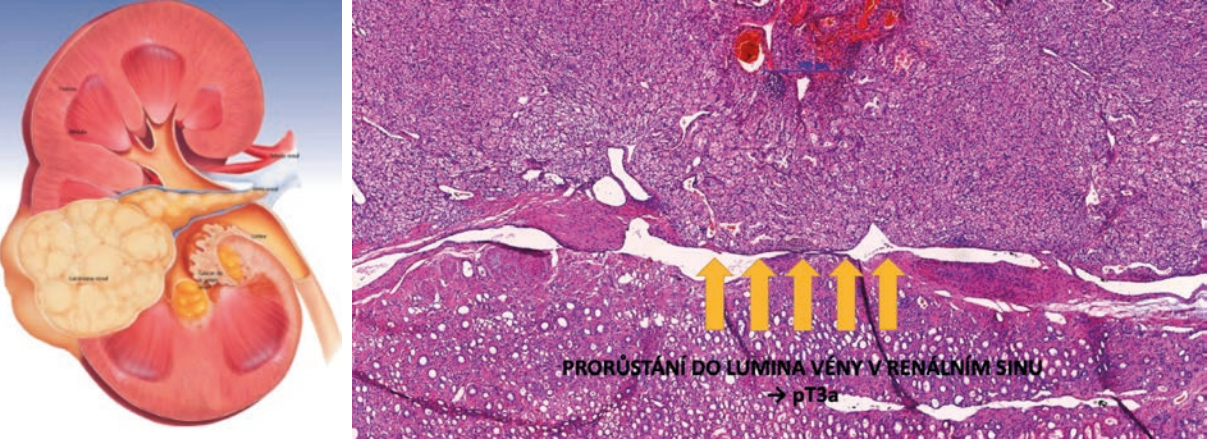
o provedení roboticky asistované resekce s peroperační ultrasonografií včetně resekce kalichů a větších cév. Histologické vyšetření resekátu ukázalo tumor ledviny o velikosti 5,5 × 3,5 × 5 cm. Značená resekční linie byla vzdálena 7 mm od nádoru. Jednalo se o světlobuněčný RCC grade 2 dle WHO/ISUP. V oblasti expanze nádorových struktur renálního sinu byla zachycena angiolymfatická propagace tumoru do velké venózní větve (**obr. 2**). Nález byl překlasifikován na světlobuněčný RCC pT3a pR0. Možnosti dalšího postupu zahrnovaly sledování (negativní okraje), provedení nefrektomie (nadměrná léčba?), podávání adjuvantní systémové léčby pembrolizumabem po dobu 1 roku nebo nivolumabem. Po dohodě s klinickým onkologem a diskusi s pacientem bylo zvoleno adjuvantní podávání pembrolizumabu na základě výsledků studie KEYNOTE 564 a doporučení EAU pro léčbu RCC z roku 2024.⁶ Ve studii KEYNOTE 564 dosáhlo 4letého celkového přežití (OS) 91,2 % pacientů s pembrolizumabem v porovnání s 86,0 % s placebem.¹ Díky těmto výsledkům byla nově aktualizována doporučení EAU pro rok 2025, kde je míra doporučení adjuvantní léčby pembrolizumabem u pacientů s rizikem recidivy lokalizovaného RCC „strong“.⁷

Podíl pacientů se světlobuněčným RCC s indikací adjuvantní léčby – zkušenosti z 1 pracoviště

Ve FN Plzeň bylo v období leden 2020 až únor 2024 operováno 549 pacientů pro světlobuněčný RCC. Z nich by bylo 181 (33,0 %) případů vhodných pro adjuvantní léčbu pembrolizumabem.⁹ V roce 2023 bylo ze 166 pacientů operovaných pro světlobuněčný RCC vhodných k adjuvantní terapii 41 (24,7 %). Nejvíce pacientů (n = 25, 15,1 % ze všech operovaných pro světlobuněčný RCC) mělo tumor pT3a G3/4 včetně 4 sarkomatoidních nádorů, významnou část nemocných indikovaných k adjuvantní léčbě ale tvořili i pacienti s nádory pT3a G1/2 (n = 14, 8,4 %), dále se jednalo o jednoho nemocného se sarkomatoidním nádorem pT2G4 a o jednoho s tumorem pT4.



Obr. 1. CT zobrazení tumoru pravé ledviny



Obr. 2. Expanze nádorových struktur renálního karcinomu

Co by měl vědět urolog o práci patologa aneb role patologa na cestě pacienta s renálním karcinomem k adjuvantní terapii

Přednášela doc. MUDr. Kristýna Pivovarčíková, Ph.D.

(Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň)

Parametry hodnocené patologem u renálního karcinomu

Důvody, proč patolog vyšetřuje resekované vzorky u pacientů s karcinomem ledviny, zahrnují určení základní diagnózy a stadia onemocnění, které určují prognózu pacienta, predikci odpovědi na další léčbu a hodnocení genetické predispozice. U karcinomu ledviny patolog hodnotí:

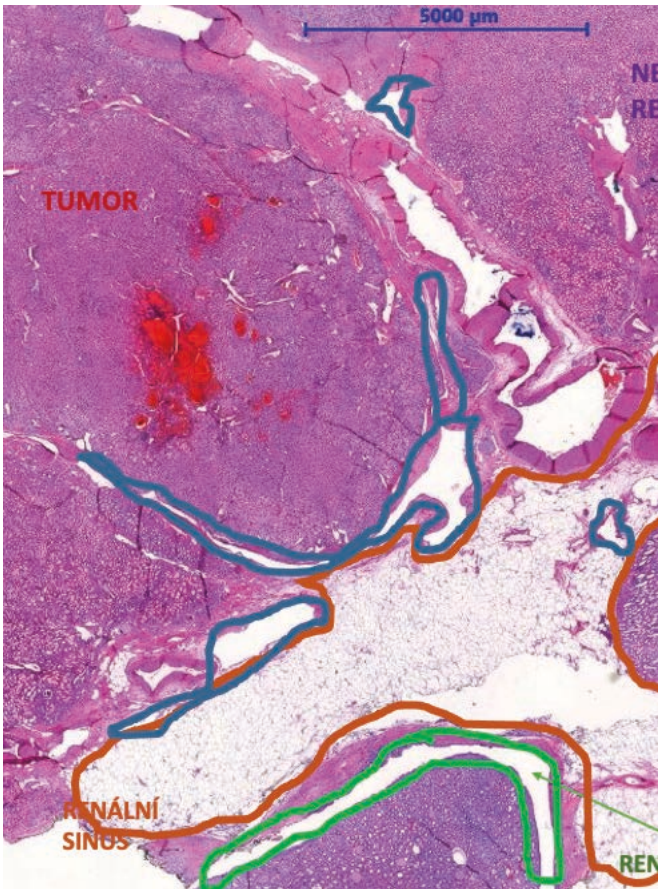
- histologický typ
- stadium TNM (velikost tumoru, postižení renálních vén, expanze)
- grade dle WHO/ISUP
- přítomnost sarkomatoidních změn
- invazi renálních vén
- stav resekční linie
- přítomnost koagulační nekrózy

Parametry důležité pro rozhodnutí o adjuvantní léčbě

Pro rozhodnutí o budoucí adjuvantní léčbě RCC pembrolizumabem je důležitý histologický typ, stadium TNM a přítomnost sarkomatoidní dediferenciace.

Hodnocení patologem je vizuální. Je založeno na vzdělání, tréninku, zkušenosti, trpělivosti, pozornosti a případném vyžádaném druhém názoru. Lze použít i objektivní pomocná vyšetření, jako je imunohistochemie nebo genetika. Diagnóza je poté kombinací subjektivních a objektivních informací, kde subjektivní zjištění výrazně převažují. Nesprávné vyhodnocení vzorku patologem může ovlivnit osud pacienta.

Pokud se týká **vyhodnocení histologického typu nádoru**,



Obr. 3. I malý tumor (který podle největšího rozměru spadá do pT1) může při extenzi do některé z těchto tří struktur splnit kritéria pro pT3

pro adjuvantní léčbu pembrolizumabem jsou vhodné světlobuněčné RCC. Některé RCC jsou charakterizovány specifickým genetickým pozadím, které lze využít při výběru adekvátní léčby – u eosinofilního solidního a cystického RCC inhibitor mTOR, u ALK rearanžovaného RCC inhibitor ALK.

Stanovení stadia pT3a je definováno šířením tumoru do renální žíly nebo jejích segmentálních větví, do mukózy renální pánevky nebo prorůstáním do perirenálního tuku nebo do oblasti renálního sinu. I malý tumor (který podle největšího rozměru spadá do pT1) může při extenzi do některé z těchto tří struktur splnit kritéria pro pT3 (**obr. 3**).

Pro patologa je toto hodnocení obtížné. Někdy může pozorovat přítomnost nádorových buněk v lumen cévy, které ale neadherují k její stěně. V takovém případě jde pravděpodobně o arteficiální zavlečení nádorových hmot při přikrojení materiálu patologem do lumen žíly, nikoliv o pravou infiltra-ci. Někdy naopak může být prorůstání nádoru do lumen žíly patologem přehlédnuto, protože nádorová hmota překrývá stěnu cévy.

Zachycení pT3a invaze je zcela závislé na adekvátním makroskopickém zpracování preparátu a jeho dobrém mikroskopickém vyhodnocení. Histologicky lze vyhodnotit jen to, co bylo makroskopicky zpracováno. Tedy i makroskopické ohledání vzorku musí provádět zkušený patolog, který ví, co hledá, a který je seznámen s tím, co uroonkolog potřebuje vědět, aby indikoval pacienta k další léčbě. Některé vzorky jsou makroskopicky hůře vyhodnotitelné, a proto je v případě renálního karcinomu třeba excesivně histologicky zpracovat oblast sinu. Makroskopické zpracování může ztížit například i dvojité nařiznutí tumoru chirurgem.

Posouzení přítomnosti **sarkomatoidní dediferenciace** ztěžuje fakt, že nádory ledvin mají vysokou intratumorální heterogenitu, v různých částech nádoru mohou vypadat různě a sarkomatoidní dediferenciace nádoru může být přítomna pouze fokálně. Pokud patolog při makroskopickém zpracování neprovede dostatečný sampling (výběr vzorků pro histologické zpracování), může sarkomatoidní komponentu minout. Potřebné je proto vysoké množství vzorků z různých míst nádoru. Sarkomatoidní dediferenciace může postihnout patrně jakýkoliv typ RCC. Nacházíme ji asi u 5 % všech RCC a u 15 % metastazujících RCC.¹⁰ Její detekce je závislá na zkušenosti a důslednosti patologa, což ukazuje značná interobservační variabilita.

Význam spolupráce uroonkologa s patologem

V případě diskordance mezi patologickým reportem a klinickým očekáváním by proto měl uroonkolog vždy bez odkladu kontaktovat patologa, protože „to, že patolog něco nenašel, ještě nemusí znamenat, že to tam opravdu není.“ Uroonkolog/onkolog by měl patologa edukovat o aktuálních léčebných možnostech, aby patolog věděl, na co se zaměřit. Adekvátní makroskopické vyšetření je klíčem k další léčbě pacienta.

Adjuvantní léčba renálního karcinomu

Přednášela doc. MUDr. Hana Študentová, Ph.D.

(Onkologická klinika FN Olomouc)

Imunoterapie

Zatímco chemoterapie působí cytotoxicky na všechny buňky a cílená biologická léčba eliminuje nádorové buňky prostřednictvím vazby na struktury určité signální dráhy, imunoterapie nelikviduje přímo nádorové buňky, ale obnovuje schopnost vlastního imunitního systému tyto buňky správně rozpoznat a s pomocí vlastního imunitního systému nádorové buňky zničit.¹¹ Imunoterapie tedy podporuje protinádorovou imunitu. V současné době jsou využívány především checkpoint inhibitory (monoklonální protilátky), a to především u hematologických nádorů nebo u některých solidních nádorů (melanom, nádory hlavy a krku, nádory ledvin, nádory plic, nádory

močového měchýře, osteosarkom). U řady maligních onemocnění checkpoint inhibitory významným způsobem ovlivnily prognózu pacientů, u některých umožnily kurabilitu. Vzhledem k mechanismu účinku může být stejná látka používána u různých nádorů. Pembrolizumab byl v roce 2015 schválen nejprve pro léčbu maligního melanomu a postupně přibývala řada dalších schválených indikací, z nichž v mnohých případech je v ČR hrazen.

Adjuvantní léčba

Adjuvantní léčbu lze chápat jako „zajišťovací terapii pro pacienty s vysokým rizikem recidivy choroby“. Jde o aplikaci systémové terapie po provedení chirurgické léčby. Cílem je zabránit recidivě onemocnění / progresi choroby, což je definováno pojmy přežití bez relapsu (relapse-free survival, RFS) nebo přežití bez vzdálených metastáz (distant metastasis-free survival, DMFS). Hlavním účelem je ovšem prodloužit celkové přežití pacienta (overall survival, OS), potenciálně pacienta vyléčit. Adjuvantní terapie má ale i své nevýhody, zejm. riziko potenciálně závažných nežádoucích účinků, a to i u pacientů, kteří by adjuvanci teoreticky nepotřebovali. Je tedy třeba rozhodnout, kterým pacientům adjuvantní terapii podávat, a vyhnout se tak nadbytečné léčbě na straně jedné a současně neposkytnutí adjuvantní léčby těm nemocným, pro které bude přínosem, na straně druhé.

U lokoregionálního RCC je základem pro rozhodnutí o adjuvantní léčbě přítomnost rizikových faktorů recidivy onemocnění po nefrektomii. Tyto rizikové faktory zahrnují stadium onemocnění, grade, velikost nádoru a postižení lymfatických uzlin a jsou spojeny s kratším RFS a MFS.¹² U 30–35 % pacientů, kteří podstoupí resekci pro lokalizovaný nebo lokálně pokročilý nádor ledviny, se nakonec vyvinou metachronní vzdálené metastázy.¹³ V retrospektivní studii z reálné klinické praxe byla míra recidiv během 5 let po nefrektomii u pacientů s RCC se středně vysokým rizikem (T2, grade 4, N0, M0; T3, jakýkoli grade, N0, M0) 45 %, u pacientů s onemocněním T3 grade 1/2 37 %, T3 grade 3 50 % a T3 grade 4 72 %.¹⁴

Tato skutečnost je známa již delší dobu. Proběhlo několik studií, které hodnotily možný přínos inhibitorů tyrozinkinázy (TKI) po radikální chirurgické léčbě lokalizovaného RCC u pacientů se zvýšeným rizikem recidivy (ASSURE se sunitinibem + sorafenibem, PROTECT s pazopanibem, ATLAS s axitinibem, SORCE se sorafenibem a S-TRAC se sunitinibem). Pouze studie S-TRAC prokázala prodloužení DFS, ale žádná z těchto prací neprokázala prodloužení OS.^{15–17} Od roku 1973 bylo provedeno 17 randomizovaných kontrolovaných studií s celkovým počtem více než 12 000 zařazených pacientů, které zkoumaly přínos adjuvantní terapie u RCC z hlediska zlepšení OS. Všechny bez pozitivních výsledků. Zahrnovaly i studie s atezolizumabem, nivolumabem a nivolumabem + ipilimumabem.^{18–20} Jedinou studií, která prokázala přínos adjuvantní léčby u lokalizovaného RCC, byla studie KEYNOTE 564 s pembrolizumabem.¹ Dosažení příznivých výsledků bylo jistě dáno designem studie, délkou podávání i přípravkem samotným.

Studie KEYNOTE 564

KEYNOTE 564¹ byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III, která hodnotila pembrolizumab v adjuvantní terapii RCC po nefrektomii. Zařadila 994 dospělých pacientů s histologicky potvrzeným lokoregionálním RCC se světlobuněčnou složkou, se sarkomatoidními rysy nebo bez nich a splňujícím protokolem definovaná kritéria rizika recidivy: středně vysoké riziko = pT2, grade 4 nebo sarkomatoidní, N0M0 nebo pT3, jakýkoliv grade, N0, M0; vysoké riziko = pT4, jakýkoliv grade, N0M0 nebo pT jakéhokoli stadia, jakýkoliv grade, N+M0; nebo M1 bez důkazu nemoci po kompletní resekci primárního nádoru + metastáz do měkkých tkání ≤1 rok po nefrektomii (NED) (**tab. 1**). Pacienti museli podstoupit nefrektomii ≤12 týdnů před randomizací, nesměli užívat žádnou předchozí systémovou léčbu, museli mít ECOG PS 0–1 a dostupný vzorek tkáně k vyhodnocení PD-L1. Byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání pembrolizumabu v dávce 200 mg i.v. každé 3 týdny v 17 cyklech (cca 1 rok) nebo placeba. Léčba pokračovala do recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity, komorbidity bránící dalšímu podávání léčby nebo rozhodnutí zkoušejícího. Primárním sledovaným parametrem bylo DFS podle posouzení zkoušejícím lékařem. Dále bylo hodnoceno OS, bezpečnost léčby, kvalita života aj.

V roce 2024 byly publikovány výsledky OS k datu 15. 9. 2023. Podávání pembrolizumabu vedlo v porovnání s placebem ke snížení rizika úmrtí během 4 let o 38 %: 4leté přežití 91,2 % vs. 86,0 % HR = 0,62, 95% CI 0,44–0,87, p = 0,002 (**obr. 4**).

Léčba pembrolizumabem byla provázena nežádoucími účinky, které jsou i důvodem, proč není vhodné jeho adjuvantní podávání u všech pacientů s lokoregionálním RCC. Nežádoucí účinky stupně 3–5 se vyskytly u 32 % pacientů s pembrolizumabem a u 17,7 % s placebem. K ukončení léčby vedly u 20,7 % pacientů s pembrolizumabem a u 11,5 % s placebem.¹ Nežádoucí účinky imunoterapie se liší od chemoterapie. Jedná se nejčastěji o kožní vyrážku, kolitidu, endokrinopatie či neurologické nežádoucí účinky. Objevuje se celé spektrum účinků, jejichž výskyt nelze predikovat. S imunoterapií jsou ale v onkologii již 10leté zkušenosti včetně managementu nežádoucích příhod. Většina případů je dobře zvládnutelných kortikosteroidy.

Podmínky úhrady pembrolizumabu v adjuvantní léčbě RCC

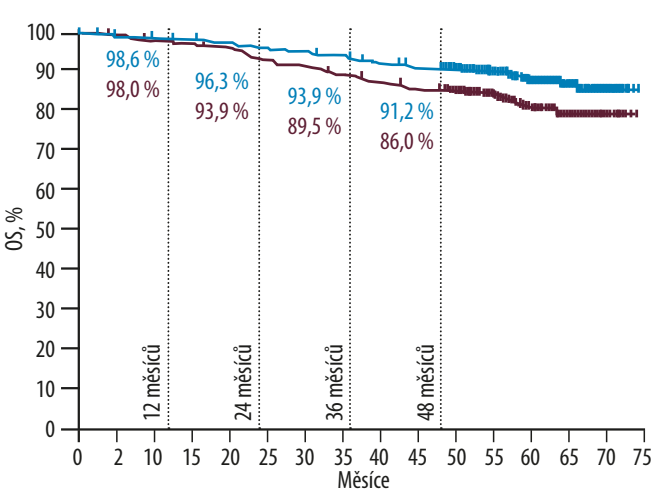
Pembrolizumab je hrazen v monoterapii v adjuvantní léčbě dospělých pacientů se světlobuněčným RCC se zvýšeným rizikem recidivy po nefrektomii (kompletní i parciální) nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí. Pacienti mají výkonostní stav 0–1 dle ECOG. Léčba je hrazena do recidivy onemocnění nebo přijatelné toxicity, a to maximálně po dobu 12 měsíců od jejího zahájení.²¹

Adjuvantní léčba RCC pembrolizumabem v doporučeních

ČOS a ČUS vytvořily společný konsenzus o referování pacientů do KOC.⁵

Středně vysoké riziko		Vysoké riziko		M1 NED
pT2	pT3	pT4	pT	NED po resekci oligometastatických metastáz ≤ 1 roku od nefrektomie
Stupeň 4 nebo sarkomatoidní	Jakýkoli stupeň	Jakýkoli stupeň	Jakýkoli stupeň	
N0	N0	N0	N+	
M0	M0	M0	M0	

Tab. 1. Předem specifikované kategorie rizika onemocnění (lokalizovaný RCC po radikální chirurgické léčbě) ve studii KEYNOTE 564¹



Počet pacientů v riziku	
Pembrolizumab	496 489 486 484 479 470 468 462 451 443 397 270 168 81 22 0
Placebo	498 494 487 483 476 463 455 441 433 423 382 248 155 79 22 0

	Pembrolizumab (n = 496)	Placebo (n = 498)
Příhody, n	55	86
Medián, měsíce (95% CI)	NR (NR–NR)	NR (NR–NR)
Medián sledování byl 57,2 měsíce (rozmezí 47,9–74,5)		

HR 0,62 (95% CI 0,44–0,87); p = 0,002*

Obr. 4. Celkové přežití (OS) u populace s léčebným záměrem (ITT) ve skupině s adjuvantní léčbou pembrolizumabem nebo s placebem ve studii KEYNOTE 564 u pacientů po radikální operaci lokoregionálního RCC se světlobuněčnou složkou se zvýšeným rizikem recidivy¹

ESMO doporučuje adjuvantní podání pembrolizumabu u světlobuněčného RCC již ve svých doporučeních z roku 2023.⁸ V roce 2024 po prezentaci výsledků OS ve studii KEYNOTE 564 na kongresu ASCO GU bylo upraveno doporučení ESMO pro adjuvantní podávání pembrolizumabu u pacientů s operabilním světlobuněčným RCC se středně vysokým a vysokým rizikem (dle definice studie KEYNOTE 564) z úrovně IC na IA. TNM klasifikace k určení prognózy použitá v této studii je nyní doporučena (úroveň IA) pro všechny pacienty s operabilním lokalizovaným či lokálně pokročilým světlobuněčným RCC s vysokým rizikem rekurence. ČUS doporučuje referovat pacienty se světlobuněčným lokoregionálním RCC po parciální/kompletní nefrektomii od pT2 G4 N0M0 do KOC k individuálnímu zhodnocení v rámci multidisciplinárního týmu. Všichni tito pacienti by měli být o možnosti adjuvantní léčby pembrolizumabem informováni a měla by jim být nabídnuta. Podle výsledků studie KEYNOTE 564 by měla být adjuvantní léčba zahájena do 12 týdnů od chirurgického zákroku.

Diskuse

V diskusi zaznělo několik důležitých postřehů. Cílem adjuvantní léčby je zlikvidovat reziduální onemocnění, které není standardními možnostmi detekovatelné. Pembrolizumab v adjuvantní léčbě indikovaných pacientů s RCC je třeba nasadit do 12 týdnů po primární operaci včetně operací s metastazektomií, nikoliv po operaci recidivy onemocnění. Adjuvantní léčba také není hrazena v případě positivity okrajů resekátu. Zpoždění může mít někdy na svědomí i patolog, např. z důvodu genetického vyšetření, je proto vhodné jej urgovat.

Důležitá je organizace péče. Je třeba zajistit, aby se indikovaní pacienti k adjuvantní léčbě pembrolizumabem dostali, proto je nutné šířit povědomí mezi urology i na pracovištích mimo KOC. Informace o tom, že je tato léčba k dispozici a nelze pokračovat v zavedených postupech pouhého sledování pacientů po nefrektomii pro RCC s rizikem recidivy, by měla vést k rychlému zavedení konsenzuálního doporučení odesílat tyto pacienty do KOC do klinické praxe. Důležitá je spolupráce mezi urology a onkology, přínosné mohou být regionální semináře a edukace urologů na regionálních pracovištích. Adjuvantní léčba RCC patří do rukou onkologa, což ukazuje např. potřeba řešení nežádoucích účinků imunoterapie. Léčba RCC pembrolizumabem vyžaduje mezioborový přístup a může přispět ke zlepšení spolupráce mezi onkology a urology. Rozhodnutí o podání adjuvantní léčby RCC není snadné ani pro onkologa. Kromě zařazovacích kritérií studie KEYNOTE 564 neexistují prediktory recidivy RCC. U některých pacientů, u nichž je recidiva vysoce pravděpodobná, zvažuje onkolog také možnost 1. linie kombinované léčby. Možnost adjuvantní léčby by mohla ovlivnit i rozhodování chirurga o typu operace (parciální/kompletní nefrektomie). Chirurgové se ale řídí spíše zkušenostmi a vzhledem k riziku recidivy u RCC obvykle volí spíše radikálnější přístup. Rozhodnutí je možné změnit i během operace. Záchovná operace ovšem může mít potenciální význam pro pacienty s budoucí recidivou v druhé ledvině, u nichž se v takovém případě řeší otázka dialýzy a podávání systémové léčby. Vznik vzdálených recidiv není většinou ovlivněn rozsahem resekce. Pokud se týká práce patologa, s cílem co nejlepšího makroskopického zpracování vzorku od chirurga žádá nařiznutí ledviny v půlce podélně 1×, což je důležité kvůli fixaci. Vhodné je použít velké množství formolu, uchovávat vzorek při pokojové teplotě a zajistit rychlý transport na patologii. Je třeba počítat s tím, že patolog nemusí zachytit prorůstání nádoru do drobné žíly, které bývá časté u světlobuněčného RCC a může být důvodem zvýšeného rizika recidivy onemocnění. Druhé čtení vzorku patologem není tolik přínosné. Zásadní je totiž prvotní makroskopické zpracování vzorku, který se uchovává pouze zhruba 3 dny. Důležitá je komunikace mezi uroonkologem a patologem.

Závěr

Jak uzavřel prof. Babjuk, studie KEYNOTE 564 prokázala efektivitu adjuvantní léčby pembrolizumabem u pacientů se světlobuněčným RCC se zvýšeným rizikem recidivy. Tato terapie je hrazena ze zdravotního pojištění u pacientů splňujících následující kritéria:

- pT2, grade (G) 4 nebo sarkomatoidní charakteristika, N0M0
- pT3, jakýkoliv G, N0M0
- pT4, jakýkoliv G, N0M0
- pT jakýkoliv G, všechny G, pN1 M0
- M1 NED (bez známek onemocnění, po kompletní resekci metastáz)

Tabulizovaný přehled těchto kritérií je k dispozici na informační kartičce od společnosti MSD. Léčba musí být nasazena do 12 týdnů od nefrektomie a podává se v KOC. Adjuvantní léčbu RCC pembrolizumabem doporučuje ČUS, která vytvořila společně s ČOS konsenzus o odesílání pacientů po nefrektomii pro lokoregionální světlobuněčný RCC do KOC k posouzení dalšího postupu v rámci multidisciplinárního týmu. O nové možnosti této adjuvantní léčby by měli být informováni všichni urologové. Kromě této nové indikace je pembrolizumab v kombinaci s enfortumab vedotinem nově také schválen v první linii léčby neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých. Jde o onemocnění, u kterého nebyla dlouho k dispozici žádná nová průlomová léčba

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Literatura

- Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al; KEYNOTE-564 Investigators. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2024 Apr 18; 390(15): 1359-1371.
- International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumours. 7th ed. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (ed.), New York, Wiley-Blackwell. 2009; TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 7. vydání 2009, Česká verze, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha 2011, ISBN 978-80-904259-6-5
- ÚZIS ČR Incidence renálního karcinomu
- ÚZIS ČR Mortalita na renální karcinomu
- ČUS. Doporučné postupy v uroonkologii. Dostupné na: <https://www.cus.cz/doporucne-postupy-v-uroonkologii/#>.
- Ljungberg A, Bex L, Albiges J, et al. EAU Guidelines. Renal Cell Carcinoma. 2024. Dostupné na: www.uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma.
- EAU guidelines. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283825000260?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=90d290b5bd7f9233. Updated European Association of Urology Guidelines on the Use of Adjuvant Immune Checkpoint Inhibitors and Subsequent Therapy for Renal Cell Carcinoma.
- Powles T, Albiges L, Bex A, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024; 35(8): 692-706.
- Pitra T, Bartoš Veselá A, Stránský P jr., et al. nálezy potenciálně vhodné k adjuvantní terapii CCRCC pembrolizumabe – data jednoho centra. Ces Urol 2024; 28(3) (Suppl. A): 30.
- Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. Am J Surg Pathol. 2004 Apr; 28(4): 435-441.
- Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, et al; KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Aug 19; 385(8): 683-694.
- Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al; KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Aug 19; 385(8): 683-694.
- Porta C, Cosmai L, Leibovich BC, et al. The adjuvant treatment of kidney cancer: a multidisciplinary outlook. Nat Rev Nephrol. 2019 Jul; 15(7): 423-433.
- Sundaram M, Song Y, Rogerio JW, et al. Clinical and economic burdens of recurrence following nephrectomy for intermediate high- or high-risk renal cell carcinoma: A retrospective analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data. J Manag Care Spec Pharm. 2022 Oct; 28(10): 1149-1160.
- Bandini M, Smith A, Marchioni M, et al. Adjuvant Therapies in Nonmetastatic Renal-Cell Carcinoma: A Review of the Literature. Clin Genitourin Cancer. 2018 Jun; 16(3): 176-183. ite Haas NB, Manola J, Dutcher JP, Flaherty KT, Uzzo RG, Atkins MB, DiPaola RS, Choueiri TK. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of **the ASSURE** Randomized Trial. JAMA Oncol. 2017 Sep 1;3(9):1249-1252
- Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized **ATLAS trial**. Ann Oncol. 2018 Dec 1; 29(12): 2371-2378. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, Lee JL, Melichar B, Rini BI, Choueiri TK, Zemanova M, Wood LA, Reaume MN, Stenzl A, Chowdhury S, Lim HY, McDermott R, Michael A, Bao W, Carrasco-Alfonso MJ, Aimone P, Voi M, Doehn C, Russo P, Sternberg CN; **PROTECT** investigators. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2017 Dec 10;35(35):3916-3923.
- Eisen T, Frangou E, Oza B, et al. Adjuvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the **SORCE** Randomized Phase III Intergroup Trial. J Clin Oncol. 2020 Dec 1; 38(34): 4064-4075. Staehler M, Motzer RJ, George DJ, Pandha HS, Donskov F, Escudier B, Pantuck AJ, Patel A, DeAnnuntis L, Bhattacharyya H, Ramaswamy K, Zanotti G, Lin X, Lechuga M, Serfass L, Paty J, Ravaud A. Adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma: safety, therapy management, and patient-reported outcomes in the **S-TRAC trial**. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(10):2098-2104.
- Pal SK, Uzzo R, Karam JA, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2022 Oct 1; 400(10358): 1103-1116.
- Motzer RJ, Bex A, Russo P, et al. Adjuvant Nivolumab for Localized Renal Cell Carcinoma at High Risk of Recurrence After Nephrectomy: Part B of the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III CheckMate 914 Trial. J Clin Oncol. 2024 Sep 20: JCO2400773.
- Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2023 Mar 11;401(10379):821-832.
- Rozhodutí o úhradě LP Keytruda v indikaci adjuvantní léčby renálního karcinomu. Sp. zn.: SUKLS211710/2022, vyvěšeno dne 28.4. 2023

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 skvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 7. v kombinaci s karboplatinou a (nab)paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 8. 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 ; 9. v kombinaci s enfortumabem vedotinem v první linii u neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých; 10. v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 11. 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; 12. v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC) u dospělých; 13. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 14. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem recurence po nefrektomii nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 15. v kombinaci s enfortumabem vedotinem v první linii u neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10 ; 16. v kombinaci s enfortumabem vedotinem v první linii u neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 17. v kombinaci s enfortumabem vedotinem v první linii u neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 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 fluorpyrimidinu u neresekovatelného nebo metastazujícího CRC; **Nádory kromě CRC, v monoterapii u následujících MSI-H nebo dMMR nádorů u dospělých s:** - pokročilým u 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, - neresekovatelnými 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 fluorpyrimidinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného 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 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 neresekovatelného 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, u kterých 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; 23. v kombinaci s lenvatinibem u pokročilého nebo recidivujícího endometriálního karcinomu u dospělých, u kterých 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, fluorpyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu žaludku nebo gastroezofageálního junctce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 27. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluorpyrimidin a platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-negativního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního junctce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 28. v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného 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 výše s cHL nebo pacientů od 12 let výše 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 vedotinou, 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 progresu nemoci nebo do vzniku nepříjemné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresu nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progres nepotvrdí. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dávkování přípravku v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžné použití 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 zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, 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, hypokalcemie, 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. Údava vždy nejvyšší frekvence výskytu. Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících imunitně zprostředkovaných 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 řidit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně 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. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** Jedna nebo dvě injekční lahvičky. Jedna 10ml 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 čísla:** EU/1/15/1024/002; EU/1/15/1024/003. **Datum poslední revize textu:** 31. 1. 2025. RCN 000027562-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán 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.

Dříve než přípravek předepíšete, seznámte 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, dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

ISI-4787 (1.0), datum přípravy: březen 2025